

**ÜBER ROGHEIMER'S „HIPPUROFLAVIN“;
DERIVATE DER DIAMINO-FUMARSAURE
UND -MALEINSAURE**

Helmut Erhardt

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0025

ÜBER RÜGHEIMER'S "HIPPUROFLAVIN";
DERIVATE DER DIAMINO-FUMARSÄURE UND -MALEINSÄURE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Helmut Erhardt
aus Ellwangen

München 1977

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.1977

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dieter Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel meinen herzlichen Dank aus.



Frl. C. Mitterer danke ich für die technische Assistenz, Frau I. Stekker für die Anfertigung der NMR-Spektren und der CHN-Analysen sowie Herrn Dr. H. Lerche und Frl. E. Visintainer für die Aufnahme der Massenspektren.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Dr. Hädicke, Ammoniaklabor der BASF, Ludwigshafen, für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen.



Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

<u>Allgemeiner Teil</u>	Seite
1. Einleitung	1
2. Herstellung von "Hippuroflavin" und der isomeren Verbindung "Hippurorubrin"	2
2.1. Aus 2-Phenyl-oxazolinon-(5)	2
2.2. Aus meso-2,3-Dibenzamidobernsteinsäure	6
2.2.1. Umsetzungen mit Acetanhydrid	9
2.2.2. Umsetzungen mit Säurechloriden	18
3. Struktur von Hippuroflavin und Hippurorubrin	21
4. Umsetzungen von Hippurorubrin und Hippuroflavin mit Nucleophilen	24
4.1. Hydrolyse und Alkoholyse von Hippurorubrin	24
4.2. Hydrolyse und Alkoholyse von Hippuroflavin	37
4.3. Reaktionen mit Aminen	40
4.4. Reaktionen mit CH-Aciden	43
4.4.1. Malonester	43
4.4.2. Cyanessigester	53
5. Umsetzungen der isomeren Benzamido-methylen-oxazolinone-(5)	54
5.1. Alkoholyse, Aminolyse	54
5.2. Reaktionen mit CH-Aciden	56
5.2.1. Malonester	56
5.2.2. Cyanessigester	58
6. Weitere Umsetzungen von 2,3-Dibenzamido-maleinsäureanhydrid	61
6.1. Reaktionen mit primären Aminen	61

6.2.	Reaktionen mit Hydrazinderivaten	63
6.3.	Cyclisierungsversuche	67
6.4.	WITTIG-Reaktion	68
6.5.	Reduktion	70
	Zusammenfassung	73

Experimenteller Teil

Meßgeräte und physikalische Daten	75
Beschreibung der Versuche	77

1. Meso-2,3-Diaminobornsteinsäure
2. Meso-2,3-Dibenzamidobornsteinsäure (5)
3. Meso-2,3-Dibenzamidobornsteinsäuredimethylester (7)
4. Bi-(2-phenyl-5-oxo-1,3-oxazolin-4-yliden) (2)
(Hippurorubrin)
5. 2,6-Diphenyl-(1,3-oxazino [5,4-d] 1,3-oxazin)-4,8-dion (3)
(Hippuroflavin)
6. 2,3-Dibenzamidobornsteinsäureanhydrid (8)
7. 3,4-Dibenzamido-5-methyl-5H-furan-2-on (9)
8. 2,3-Dibenzamidomaleinsäureanhydrid (13)
9. 2,3-Dibenzamidofumarsäure (21)
10. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredimethylester (16)
11. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredi-tert.-butylester (22)
12. E-2,3-Dibenzamidoacrylsäure (23)
13. E-2,3-Dibenzamidoacrylsäuredimethylester (24)
14. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäure (25)
15. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäuredimethylester (26)

16. E-4-Benzamidomethylen-2-phenyl-1,3-oxazolin-5-on (27)
17. Z-4-Benzamidomethylen-2-phenyl-1,3-oxazolin-5-on (28)
18. 2,3-Dibenzamidomaleinsäuremonomethylester (29)
19. 2,3-Dibenzamidomaleinsäuredimethylester (30)
20. Z-4-Benzamidomethylen-4,5-dihydro-5-oxo-2-phenyl-3H⁺,
1,3-oxazolium-chlorid (37)
21. 5-Benzamido-6-oxo-2-phenyl-6H-1,3-oxazin-
4-carbonsäure (38)
22. 5-Benzamido-6-oxo-2-phenyl-6H-1,3-oxazin-
4-carbonsäuremethylester (17)
23. (2-Phenyl-1,3-oxazolin-5-on-4-yliden)-hippursäure-
methylester (39)
24. 2,3-Dibenzamidofumarsäurediamid (40)
25. 2,3-Dibenzamidofumarsäure-N,N'-dimethyl-diamid (41)
26. 2,3-Dibenzamidofumarsäure-N,N'-diäthyl-diamid (42)
27. 2,3-Dibenzamidofumarsäure-N,N'-dibenzyl-diamid (43)
28. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredianilid (44)
29. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredipyrrolidid (45)
30. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredipiperidid (46)
31. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredimorpholid (47)
32. 2,3-Dibenzamidofumarsäure-N,N'-tetramethyl-diamid (48)
33. 2,3-Dibenzamidofumarsäure-N,N'-dimethyl-dianilid (49)
34. 3,4-Dibenzamido-1-phenyl-pyrrol-2,5-dion (50)
35. E-3,4-Dibenzamido-2-hydroxi-1,3-butadien-
1,1-dicarbonsäuredimethylester (56)
36. E-3,4-Dibenzamido-2-methoxi-1,3-butadien-
1,1-dicarbonsäuredimethylester (57)
37. E,3,4-Dibenzamido-2-äthoxi-1,3-butadien-
1,1-dicarbonsäuredimethylester (58)
38. Z-3,4-Dibenzamido-2-hydroxi-1,3-butadien-
1,1-dicarbonsäuredimethylester (59)

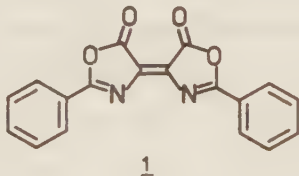
39. (5-Benzamido-2-phenyl-1,3-oxazin-6-yliden)-malonsäuredimethylester (61)
40. (4-Benzamidomethylen-4,5-dihydro-2-phenyl-1,3-oxazol-5-yliden)-malonsäuredimethylester (62)
41. 3-(1,3-Dihydro-3-oxo-isoindol-1-yliden)-3-benzamido-2-methoxy-1-propen-1,1-dicarbonssäuredimethylester (66)
42. 3-(1,3-Dihydro-3-oxo-isoindol-1-yliden)-3-benzamido-2-äthoxy-1-propen-1,1-dicarbonssäuredimethylester (67)
43. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäureamid (68)
44. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäurepyrrolidid (69)
45. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäure-(N-äthoxycarbonylmethyl)-amid (70)
46. E-2,3-Dibenzamidoacrylsäure-(N-äthoxycarbonylmethyl)-amid (71)
47. 5-Benzamidomethylen-4-hydroxi-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (72)
48. 5-Benzamidomethylen-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (73)
49. 1-Cyano-3,4-dibenzamido-2-hydroxi-1,3-butadien-1-carbonsäureäthylester (74)
(1-Cyano-3,4-dibenzamido-2-oxo-3-buten-1-carbonsäureäthylester)
50. 1-Benzyl-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (76)
51. 3,4-Dibenzamido-1-methyl-3-pyrrolin-2,5-dion (77)
52. 3,4-Dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (78)
53. 3,4-Dibenzamido-1-hydroxi-3-pyrrolin-2,5-dion (79)
54. 1-Benzyl-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (80)
55. 1-Äthyl-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (81)
56. 3,4-Dibenzamido-1-methoxy-3-pyrrolin-2,5-dion (82)
57. 1-Dimethylamino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (83)
58. 4,5-Dibenzamido-1,2-dimethyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (84)

59. 4,5-Dibenzamido-2,3-dihydro-6-hydroxi-3-pyridazin (85)
60. 1-Amino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (86)
61. 1-(Dimethylaminomethylen)-amino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (87)
62. 4,5-Dibenzamido-2,3-dihydro-6-hydroxi-2-methyl-3-oxo-pyridazin (88)
63. 1-Anilino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (89)
64. 1-(2,4-Dinitro)-anilino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (90)
65. (3,4-Dibenzamido-2,5-dihydro-2-oxo-furan-5-yliden)-essigsäureäthylester (96)
66. 3,4-Dibenzamido-2,5-dihydro-furan-2-on (97)
67. 3,4-Dibenzamido-2,5-dihydro-5-(N,N-dimethylamino-methylen)-furan-2-on (98)
68. 3,4-Dibenzamido-5-hydroxi-3-pyrrolin-2-on (99)
69. 3,4-Dibenzamido-5-hydroxi-1-phenyl-3-pyrrolin-2-on (100)

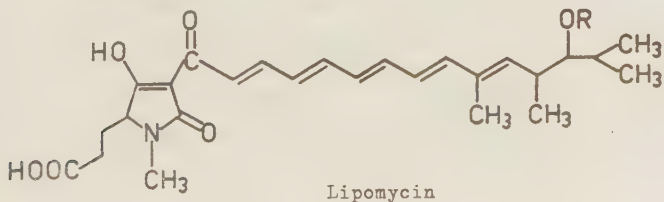
ALLGEMEINER THEIL

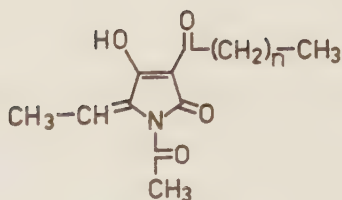
1. EINLEITUNG

L. RÜGHEIMER ^{1,2)} erhielt bei der Einwirkung von Phosphorpen-
tachlorid auf Hippursäureäthylester eine gelbe Verbindung, die
er als Hippuroflavin bezeichnete. Die Arbeiten wurden später
von CORNFORTH ^{3,4,5)} aufgegriffen, der das Hippuroflavin als
Bisoxazolinon-(5) 1 formulierte. Weiteres Interesse scheint
die Verbindung 1 nicht gefunden zu haben. Uns schien Hippuro-
flavin interessant als Ausgangsverbindung zur Herstellung von
Bis-Heterocyclen, nachdem kürzlich HARIGEL ⁶⁾ in der Umsetzung
von Oxazolinonen-(5) mit CH-Aciden eine neue Methode zur Syn-
these von Tetramsäuren beschrieben hat.



Als Tetramsäuren bezeichnet man, auf Vorschlag von R. AN-
SCHÜTZ und R. BÖCKER ⁷⁾, Pyrrolidin-2-4-dione, die Grundkör-
per einer Reihe von Naturstoffen sind. Neuere Beispiele hier-
für sind Magnesidin ⁸⁾ und Lipomycin ⁹⁾.





Magnesidin

2. HERSTELLUNG VON HIPPUROFLAVIN UND DER ISOMEREN VERBINDUNG HIPPURORUBRIN

Erhitzt man nach Angaben von RÜGHEIMER Hippursäureäthylester und Phosphorpentachlorid im Einschlußrohr, erhält man Hippuroflavin in einer Ausbeute von etwa 3%. Um die Verbindung für weitere Untersuchungen zugänglich zu machen, mußte ein effektiverer Syntheseweg gefunden werden.

2.1. Aus 2-Phenyl-oxazolinon-(5)

Als einfachste Möglichkeit bot sich die Oxidation von 2-Phenyl-oxazolinon-(5) an. Versuche mit verschiedenen Oxidationsmitteln wie Chloranil ¹⁰⁾, 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon ¹¹⁾, Chrom-VI-oxid ¹²⁾, aktivem Manganoxid ¹³⁾ und Silbernitrat/DMSO ¹⁴⁾ führten auch bei unterschiedlichen Reaktionsbedingun-

gen nicht zum Ziel. Mit Jod/Pyridin, das für die oxidative Dimerisierung von 2-Phenyl-2-thiazolinon-(5) zur Bisverbindung 4 erfolgreich verwendet wurde ¹⁵⁾, war eine Oxidation des Oxazolinons-(5) ebenfalls nicht zu erreichen. Ein neues Produkt wird jedoch erhalten, wenn man 2-Phenyl-oxazolinon-(5) mit dem gelegentlich als Oxidationsmittel verwendeten Thionylchlorid ¹⁶⁻¹⁸⁾ in Dioxan erhitzt. In 16%iger Ausbeute, bezogen auf das Gewicht der Ausgangsverbindung, bildet sich ein intensiv hellrotes Produkt, dessen physikalische Eigenschaften denen von Hippuroflavin sehr ähnlich sind. Genauso wie dieses kann es nur aus hochsiedenden Lösungsmitteln wie Nitrobenzol oder Diphenyläther umkristallisiert werden. Das IR- und das Massenspektrum einerseits sowie die CHN-Analyse andererseits zeigen, daß diese rote Verbindung mit dem "RÜGHEIMER'schen Hippuroflavin isomer ist; sie wird hier "Hippurorubrin" genannt.

In den IR-Spektren (Abb. 1 und 2) von Hippuroflavin und Hippurorubrin ist insbesondere die Bandenlage im Carbonylbereich unterschiedlich. Während Hippurorubrin mit einer Bande bei 1790 cm^{-1} und einer deutlichen Vorbande bei 1840 cm^{-1} ein Muster zeigt, das bei Fünfring-Anhydriden und 4-Alkyliden-oxazolinonen-(5) beobachtet wird ^{19,20)}, besitzt Hippuroflavin nur eine etwas verbreiterte Carbonylabsorption bei 1760 cm^{-1} . Die zunächst naheliegende Vermutung, daß Hippurorubrin und Hippuroflavin die cis-trans-isomeren Bis-oxazolinone-(5) 1 und 2 sind, wird durch die spektrale Verschiedenheit jedenfalls

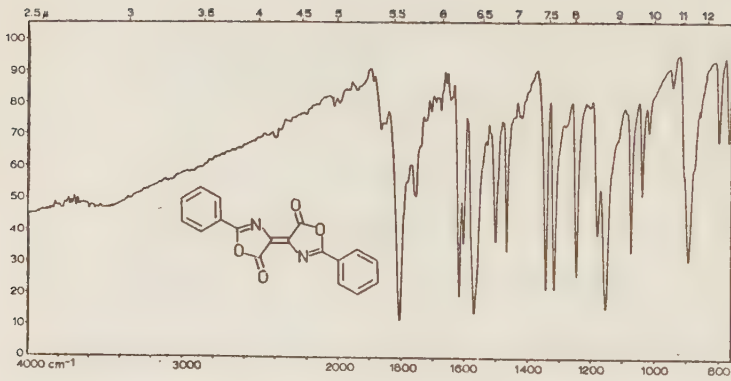


Abb. 1: IR-Spektrum von Hippurorubrin in KBr

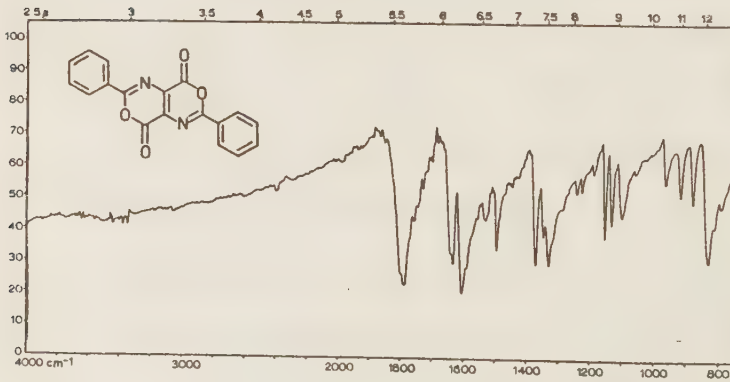
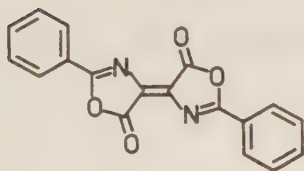
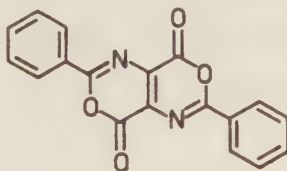


Abb. 2: IR-Spektrum von Hippuroflavin in KBr

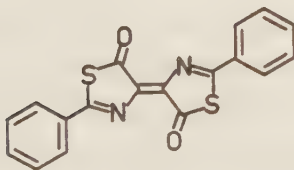
nicht gestützt. Vielmehr muß für eines der Isomeren die Oxazino-oxazin-Struktur 2 in Betracht gezogen werden, und zwar - im Widerspruch zur Literatur - insbesondere für Hippuroflavin auf Grund des den Oxazolinonen-(5) unähnlichen IR-Spektrums. Die Carbonylabsorption des Hippuroflavins stimmt recht gut mit den bei Pyranon-(2) sowie Benzopyranon-(2) beobachteten Carbonylabsorptionen (1752 bzw. 1757 cm^{-1}) überein ²¹⁾.



2



3



4

Als weiteren Hinweis auf die Struktur kann man die Unterschiede in den UV-Spektren von Hippuroflavin und Hippurorubrin ansehen. Beide zeigen zwei Absorptionsmaxima: Hippuroflavin bei 377 und 400 nm , Hippurorubrin bei 425 und 450 nm . Eine gleichartige Verschiebung der Maxima findet man beim Vergleich von 2,5-Diphenyl-1,3-oxazinon-(6) (340 nm) ²²⁾ mit dem isomeren

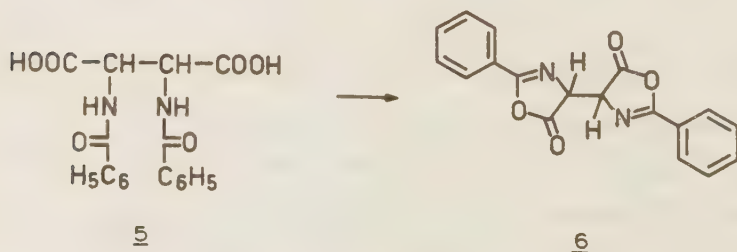
2-Phenyl-4-benzylidenoxazolinon-(5) (360 nm, alle Maxima in Dioxan).

Die Massenspektren von Hippuroflavin und Hippurorubrin zeigen keine wesentlichen Unterschiede und erlauben daher keine Rückschlüsse auf die Struktur.

Die eindeutige Festlegung der Struktur von Hippuroflavin als 3 und Hippurorubrin als 2 ermöglicht erst die Röntgenstrukturanalyse (Kapitel 3).

2.2. Aus meso-2,3-Dibenzamidobernsteinsäure

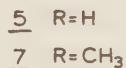
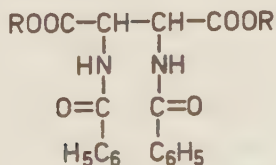
Als Ausgangsprodukt zur ausbeutegünstigeren Herstellung der beiden Substanzen schien 2,3-Dibenzamidobernsteinsäure 5 geeignet zu sein. Zunächst sollte aus 5 das Risoxazolinon-(5) 6 hergestellt werden, das bisher nicht beschrieben ist.



5 ist als meso-Verbindung in der Literatur mehrfach beschrieben worden ²³⁻²⁶⁾. Die zugrunde liegende meso-2,3-Diaminobernsteinsäure wurde von verschiedenen Autoren durch Reduktion von Dihydroxiweinsäureosazon mit Natrium-Amalgam hergestellt ^{23,27)}, von TOI, MORI und IZUMI ²⁸⁾ durch Hydrolyse des 2,3-Disuccinimidobernsteinsäurediesters in mäßiger Ausbeute. WENNER ²⁴⁾ erhielt die Aminosäure in hoher Ausbeute durch Hydrogenolyse der entsprechenden 2,3-Dibenzylaminoverbindung am Palladiumkontakt bei erhöhtem Druck, McKENNIS und YARD ²⁵⁾ führten die Hydrogenolyse bei Normaldruck und Raumtemperatur durch. Als günstigste Methode erwies sich in unseren Händen die zuletzt genannte Hydrogenolyse, wobei durch Temperaturerhöhung auf 40-50° die Reaktionszeit bei gleichbleibender Ausbeute verkürzt wird.

Die Benzoylierung der Diaminosäure zu 5 ist nach literaturbekannten Verfahren ²²⁻²⁵⁾ in guter Ausbeute durchführbar.

Die Säure 5 läßt sich durch Herstellung des Esters 7 mittels Diazomethan charakterisieren.



Für die spätere Diskussion ist von Bedeutung, daß in den NMR-Spektren von 5 und 7 (Abb. 3) das Methinprotonensignal bei δ 5,23 ppm temperaturunabhängig nicht als Dublett, sondern als Quartett auftritt. Mit denselben Kopplungskonstanten ($J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 2$ Hz) ist das Signal der NH-Protonen aufgespalten. Diese Verdopplung sowohl der Methin- als auch der NH-Protonensignale ist offenbar durch die Asymmetrie der Kohlenstoffatome C-2 und C-3 bedingt. Entsprechende Einflüsse asymmetrischer Kohlenstoffatome sind bekannt ^{29,30}).

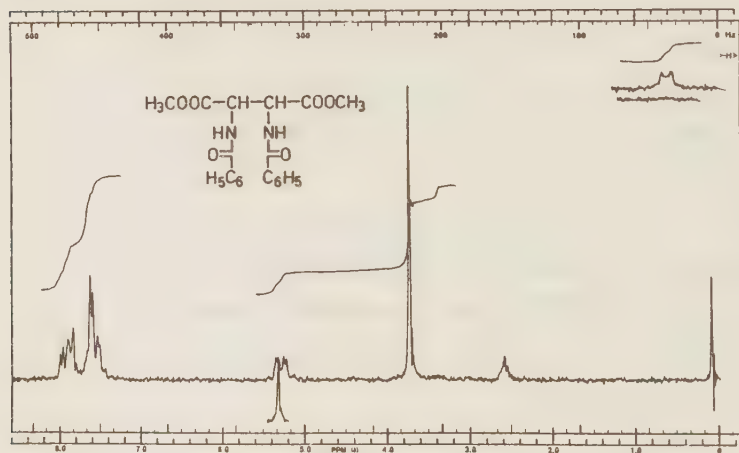


Abb. 3: NMR-Spektrum von 7 in DMSO- D_6

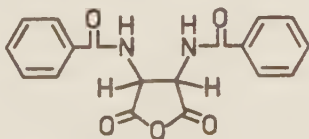
Eine Kopplung zwischen den vicinalen Methinprotonen besteht nicht, da ihr Signal nach dem D_2O -Austausch als Singulett erscheint, was zugleich zeigt, daß der Einfluß der asymmetrischen Kohlenstoffatome hier nicht zur Geltung kommt. Ein

scharfes Singulett bei $\delta^{4,57}$ ppm für die Methinprotonen zeigt auch das NMR-Spektrum von meso-Dibrombernsteinsäure in DMSO.

2.2.1. Umsetzungen mit Acetanhydrid

Zur Herstellung von Oxazolinonen-(5) aus Acyl- α -aminosäuren stehen eine Reihe von Reagenzien zur Verfügung: N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid ^{31,32)}, Chlorameisensäureäthylester ³³⁾ sowie Acetanhydrid, das zur klassischen Azlactonsynthese nach ERLENMEYER ^{3,4)} benutzt wird.

5 ergibt keine Umsetzungen bei Cyclisierungsversuchen mit den beiden erstgenannten Reagenzien. Dagegen reagiert 5 schon beim kurzen Erhitzen mit Acetanhydrid; es entsteht allerdings nicht das gewünschte Bis-oxazolinon-(5) 6. Die CHN-Analyse des farblosen Rohproduktes zeigt nämlich in "Übereinstimmung mit dem Massenspektrum, daß aus 5 nur ein Molekül Wasser abgespalten wurde. Demnach handelt es sich um das Anhydrid 8.



8

Der Anhydridstruktur entsprechend findet man im IR-Spektrum von 8 neben einer starken NH-Bande bei 3280 cm^{-1} Banden für die Carbonylgruppen bei 1870 und 1790 cm^{-1} , wie sie auch bei Bernsteinsäureanhydrid beobachtet werden ^{19,34}).

Nach den Erfahrungen bei 5 und 7 erwartet man, daß auch im NMR-Spektrum von 8 die Methin- und NH-Protonensignale als Quartette auftreten. Tatsächlich jedoch findet man (Abb. 4)

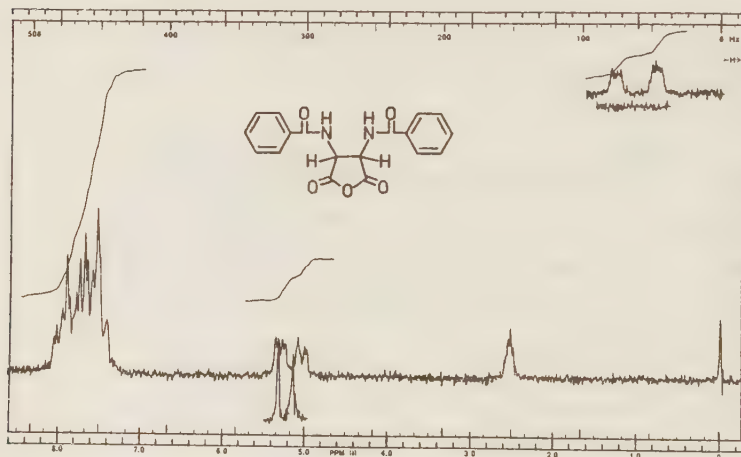


Abb. 4: NMR-Spektrum von 8 in $\text{DMSO-}D_6$ (Isomerengemisch)

für beide Signale jeweils zwei Quartette. Nach dem D_2O -Austausch sind zwei Singulets im Bereich der Methinprotonen zu erkennen. Eine zusätzliche Kopplung liegt nicht vor, da die Integration der Signale deutlich eine verschiedene Intensität bei beiden CH- bzw. den NH-Quartetten anzeigt. Die Relation

der zwei Methinprotonensignale entspricht derjenigen der beiden NH-Signalgruppen. Auffällig ist auch, daß das sonst für Benzoylgruppen typische Aufspaltungsmuster der Phenylprotonen ³⁵⁾ undeutlich ist. Dies alles, zusammen mit der auf 8 zutreffenden Elementaranalyse, führt zu der Vermutung, daß Stereoisomere vorliegen. Da die Ausgangssubstanz 5 sterisch einheitlich ist, müßte demnach bei der Reaktion mit Acetanhydrid eine teilweise Konfigurationsänderung erfolgt sein.

Zur Erhärtung dieser Vorstellung wurde die Synthese von 8 aus 5 und Acetanhydrid bei Raumtemperatur und verschiedenen Reaktionszeiten durchgeführt. Die Ergebnisse deuten tatsächlich auf eine langsam verlaufende Isomerisierung hin. Läßt man den Ansatz etwa 24-36 Stunden bei Raumtemperatur stehen, so erhält man ein Anhydrid 8, welches durch das NMR-Spektrum (Abb. 5) als ein

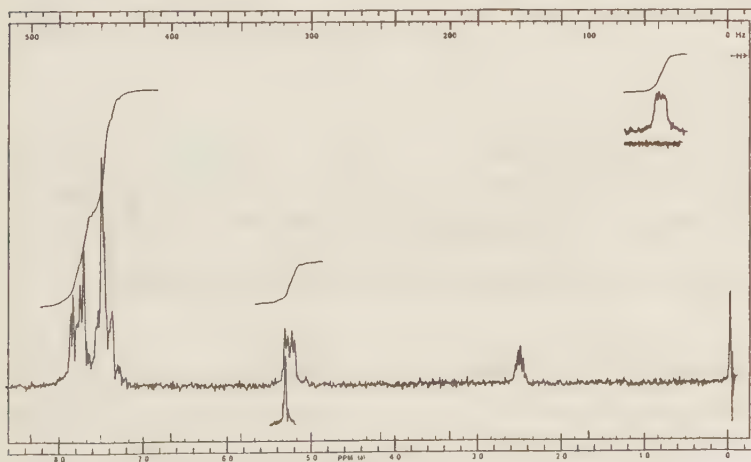


Abb. 5: NMR-Spektrum von meso-8 in DMSO-D₆

einheitliches Produkt ausgewiesen wird. Es handelt sich offenbar um reines meso-Anhydrid; die chemische Verschiebung der Methinprotonen mit $\delta 5,33$ ppm entspricht der bei 7 ($\delta 5,22$ ppm) beobachteten. Bei einer auf 2-5 Tage verlängerten Reaktionsdauer von 5 mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur erhält man 8 als Stereoisomerengemisch, wie es auch beim kurzfristigen Erhitzen der Komponenten entsteht. Dieses Isomerengemisch geht nach weiteren 5 Tagen in Acetanhydrid fast vollständig in das zweite Isomere über, dessen Methinprotonenquartett bei $\delta 5,0$ ppm zentriert ist (Abb. 6). Nach allen Daten handelt es sich bei diesem Isomeren um das racemische Anhydrid.

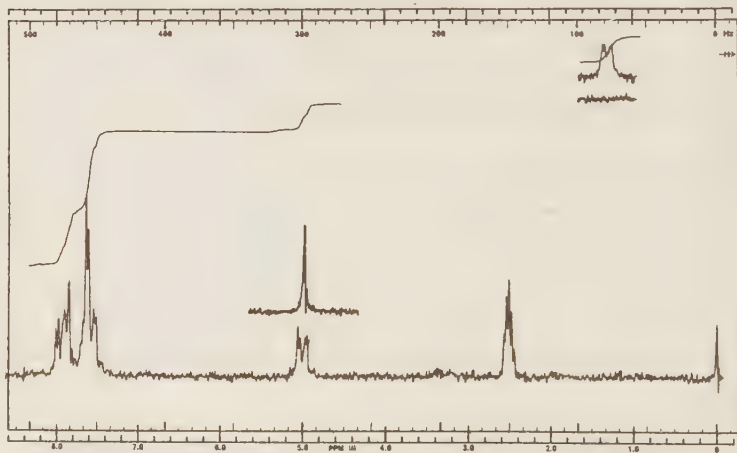
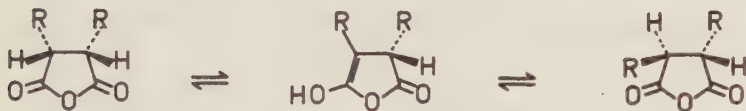
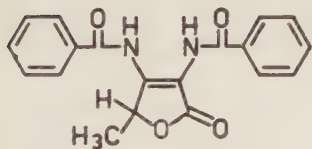


Abb. 6: NMR-Spektrum von racemischem 8 in DMSO-D₆

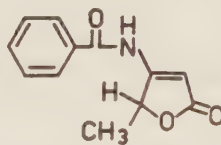
Die Konfigurationsänderung könnte über die Enolform von 8 erfolgen und sterische Ursachen haben:



Erhitzt man eine Suspension von meso- oder D,L-8 längere Zeit mit Acetanhydrid, so geht die Substanz langsam in Lösung. Dar- aus kann als neue Verbindung das Furanon-(2) 9 isoliert wer- den.



9



10

Die Struktur ergibt sich aus der Analyse und den Spektren.

Das NMR-Spektrum zeigt Signale für eine $\text{CH}_2\text{-CH}$ -Gruppe (Abb. 7), Im IR-Spektrum tritt die Estercarbonylschwingung in einem für Fünfringlactone typischen Bereich bei 1740 cm^{-1} auf (Abb. 8).

9 entsteht durch eine DAKIN-WEST-Reaktion ³⁶⁾. STEGLICH et al.³⁷⁾ beschrieben eine analoge Reaktion von N-Benzoylaspara- ginsäure mit Acetanhydrid, bei der das Furanon-(2) 10 entstand.

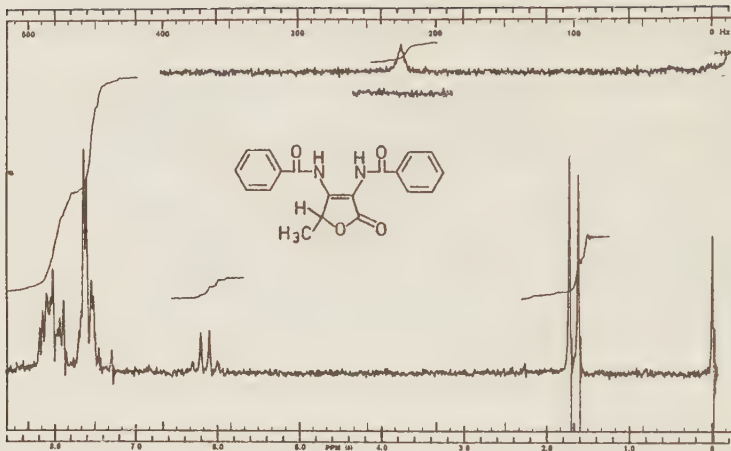


Abb. 7: NMR-Spektrum von 9 in CDCl_3 ,

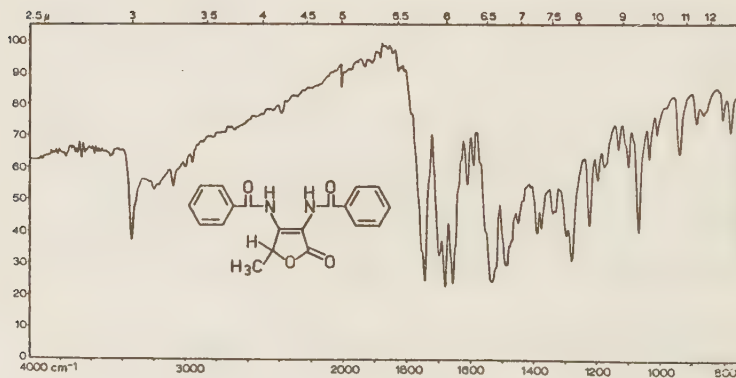
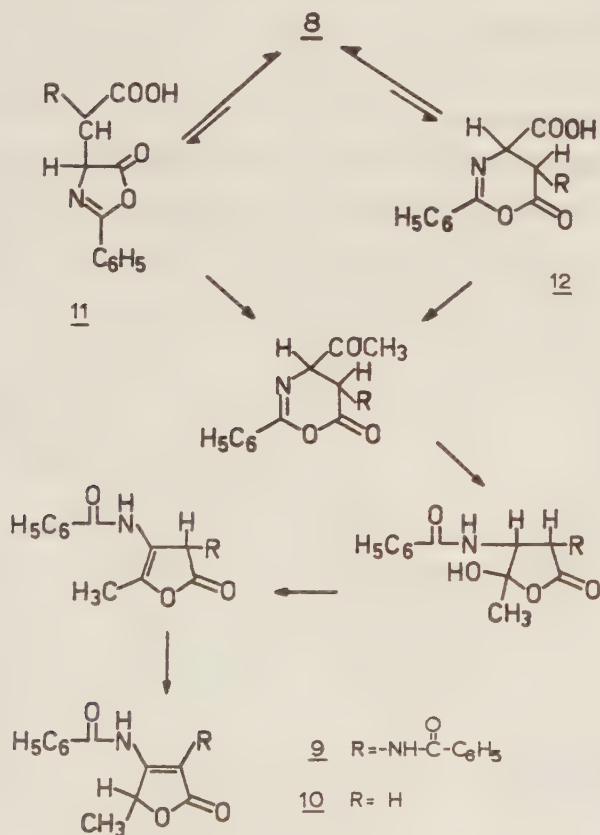


Abb. 8: IR-Spektrum von 9 in KBr

Analog dem hierbei beschriebenen Reaktionsablauf kann die Bildung von 9 wie folgt formuliert werden:

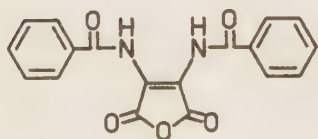


Zwischenprodukte der Reaktion dürften demnach unter anderem die 8-Isomeren 11 und/oder 12 sein, die jedoch nicht isoliert werden können.

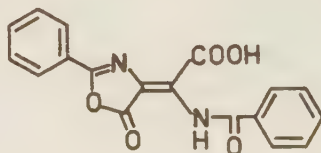
Der Zusatz von Basen wie Pyridin, der bei der DAKIN-WEST-Reaktion üblich ist und bei der Reaktion mit N-Benzoylasparaginsäure zu 1,3-Oxazinonen-(6) führt ³⁷⁾, verändert das Reaktionsergebnis in unserem Fall nicht.

Vollständig anders verläuft die Reaktion von 5 mit Acetanhydrid, wenn man in Gegenwart von wenig konz. Schwefelsäure erhitzt. 9 ist nicht nachweisbar; es entsteht in geringer Ausbeute Hippurorubrin. Auch bei dieser Reaktion dürfte 8 als Zwischenprodukt auftreten, da reines 8 unter den gleichen Bedingungen in nahezu unveränderten Ausbeuten ebenfalls zu Hippurorubrin reagiert.

Ein weiteres Produkt wird erhalten, wenn man 5 mit Acetanhydrid/konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur längere Zeit stehen läßt. Neben wenig Hippurorubrin entsteht das Maleinsäureanhydrid 13. Die naheliegende Vermutung, daß 13 ebenfalls Zwischenprodukt der oben erwähnten Hippurorubrin-Synthese ist,



13



14

kann nicht bestätigt werden, da beim Erhitzen von 13 in Acetanhydrid/konz. Schwefelsäure kein Hippurorubrin entsteht.

Die Struktur von 13 ergibt sich aus dem IR-Spektrum (Abb. 9), das das für cyclische Anhydride typische Bandenmuster im Carbonylbereich zeigt. Daß es sich hierbei im Gegensatz zu 8 um das ungesättigte Anhydrid handelt, ist aus dem NMR-Spektrum ersichtlich, in dem keine Signale für Methinprotonen zu erkennen sind. Das Vorliegen des isomeren Oxazolinons-(5) 14 kann ausgeschlossen werden, da kein Anhaltspunkt für eine Carboxylgruppe zu finden ist und die Verbindung außerdem mit Diazomethan, bei kurzfristiger Einwirkung nicht reagiert.

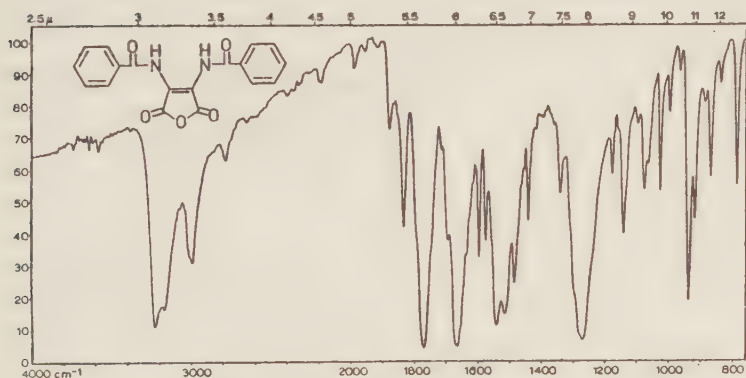
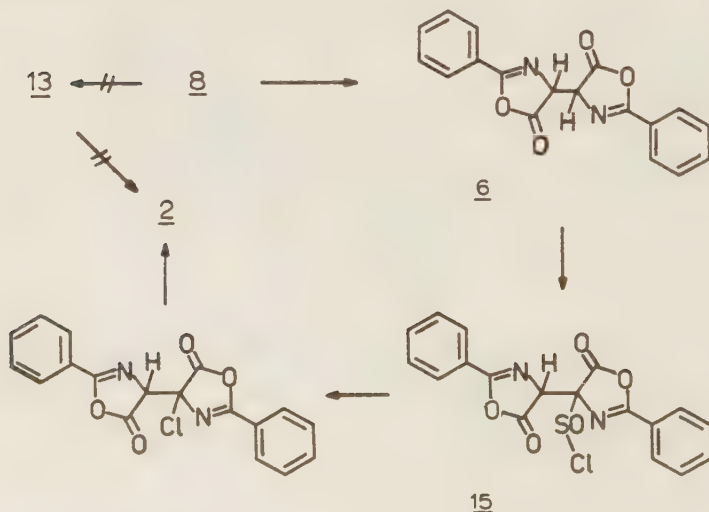


Abb. 9: IR-Spektrum von 13 in KBr

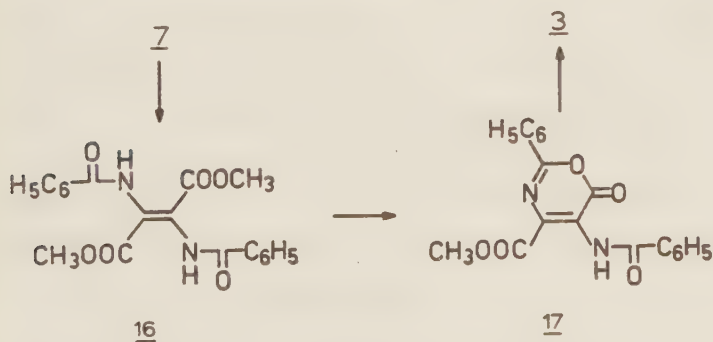
2.2.2. Umsetzungen mit Säurechloriden

Entsprechend den geschilderten Versuchsergebnissen wurde erwartet, daß 5 mit Thionylchlorid ebenfalls das Anhydrid 13 bilden würde. Tatsächlich jedoch erhält man beim Erhitzen von 5 mit Thionylchlorid ausschließlich Hippurorubrin in ausgezeichneter Ausbeute. Als Zwischenprodukt ist das gesättigte Anhydrid 8 (als Isomerengemisch) nachweis- und isolierbar. Der nächste Reaktionsschritt könnte die Bildung des ungesättigten Anhydrids 13 sein. Dies ist jedoch nicht der Fall, da 13 mit Thionylchlorid nicht reagiert.



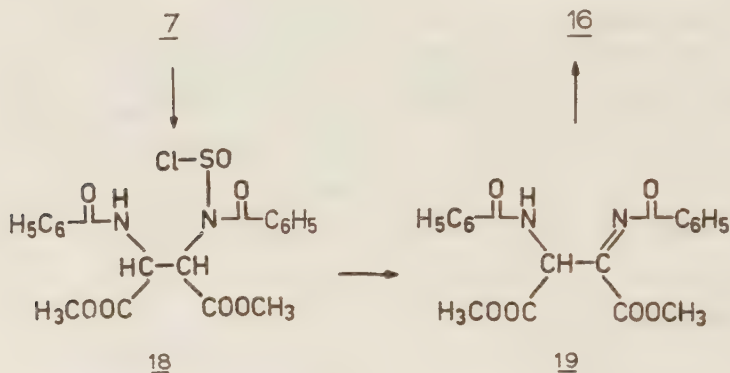
Der Reaktionsablauf bei der Bildung von 2 dürfte daher auf obigem Weg über das Bis-oxazolinon-(5) 6 und das Sulfinsäurechlorid 15 erfolgen. Über die Bildung von isolierbaren Sulfinsäurechloriden aus CH-aciden Verbindungen und Thionylchlorid ist mehrfach berichtet worden ³⁸⁻⁴¹). Die Umsetzungen verlaufen meist bei Raumtemperatur.

Der einheitliche Reaktionsverlauf bei der Aminosäure 5 ließ es interessant erscheinen, eine Thionylchlorid-Dehydrierung auch mit dem Ester 7 durchzuführen. Zu erwarten war dabei die Bildung des ungesättigten Esters 16. Dies scheint tatsächlich der Fall zu sein; allerdings wird anstelle von 16 in 50%iger Ausbeute Hippuroflavin isoliert, das aus 16 über das monocyclische 17 entstehen kann.



16 und 17 sind im Reaktionsgemisch zwar nicht nachzuweisen, sie sind jedoch auf anderem Wege herstellbar (Kapitel 4) und geben mit Thionylchlorid Hippuroflavin.

Die Dehydrierungsreaktion aus Ester 7 könnte, wie bei der Säure 5, über ein Sulfinssäurechlorid verlaufen. Denkbar wäre jedoch auch die Bildung des N-Sulfinylchlorids 18 als Zwischenprodukt. Der Ablauf wäre dann - in Analogie zu einer Angabe von BÜCHI und LUKAS⁴²⁾ - wie folgt zu formulieren:



Zusammenfassend kann man feststellen, daß sich 2,3-Dibenzamidobernsteinsäure 5 und ihre Ester zur präparativen Herstellung von Hippuroflavin und Hippurorubrin eignen. Der Vollständigkeit halber müssen noch die Ergebnisse einiger Cyclisierungsversuche von 5 und 7 mit Phosphorpentachlorid, das RÜGHEIMER^{1,2)} bei der Synthese des Hippuroflavins verwendete, erwähnt werden. Beim Erhitzen von 5 oder seines Anhydrids 8 mit Phosphorpentachlorid in Diglyme erhält man Hippurorubrin. Ein Gemisch aus Hippurorubrin und Hippuroflavin ergibt sich, wenn man 7 in Dioxan mit Phosphorpentachlorid erhitzt. Die

Ausbeuten der Thionylchlorid-Methode werden bei diesen Reaktionen nicht erreicht.

3. STRUKTUR VON HIPPUROFLAVIN UND HIPPURORUBRIN

Zur Klärung der Struktur der Isomeren Hippurorubrin und Hippuroflavin wurden Röntgenstrukturanalysen nach der Einkristallmethode durchgeführt. Die dazu notwendigen, regelmäßigen und hochreinen Kristalle, deren Abmessungen in allen drei Raumrichtungen etwa 0,5 mm betragen sollen, wurden durch sehr langsames Abkühlen einer zunächst 250° heißen Diphenylätherlösung auf 150° gewonnen.

Nach der Röntgenstrukturanalyse dieser Kristalle besitzen sowohl Hippurorubrin als auch Hippuroflavin ein triklinisches Kristallsystem mit der Raumgruppe $P\bar{1}$, wobei sich Hippurorubrin als das Bis-oxazolinon-(5) 2 und Hippuroflavin als das Bis-oxazinon-(6) 3 erweist. Um E- und Z-Isomere kann es sich bei Hippurorubrin und Hippuroflavin schon wegen der festgestellten Zentrosymmetrie der beiden Verbindungen nicht handeln.

Die Bindungslängen und Bindungswinkel sind aus den Abbildungen 10 und 11 ersichtlich. Die Gitterkonstanten der jeweiligen Elementarzelle können dem experimentellen Teil entnommen werden.

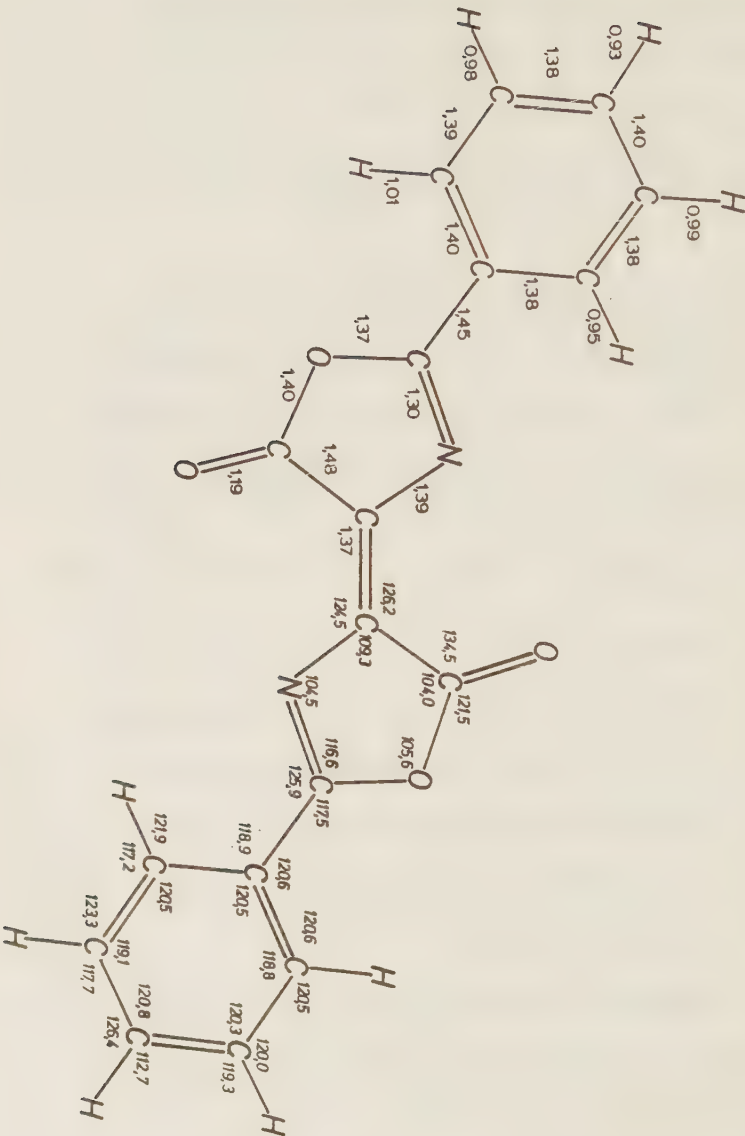


Abb. 10: Bindungslängen und -winkel (kursiv) von Hippurorubrin (2)

4. UMSETZUNGEN VON HIPPURORUBRIN UND HIPPUROFLAVIN MIT NUCLEOPHILEN

4.1. Hydrolyse und Alkoholyse von Hippurorubrin

Bei der Hydrolyse des Hippurorubrins 2 erwartet man eine stufenweise Aufspaltung über das Monooxazolinon-(5) 20 zur Fumarsäure 21 bzw. zu deren Estern 16 und 22 bei der Alkoholyse.

Die Hydrolyse ergibt jedoch unter verschiedenen Bedingungen (z.B. Behandeln mit 3N-NaOH bei Raumtemperatur; Erwärmen mit 0,1N-NaOH) ausschließlich die Fumarsäure 21. In wäßrigem Dioxan dagegen erhält man, auch mit einem Unterschuß an Lauge oder mit Natriumacetat, an Stelle des Mono-Oxazolinons-(5) 20 das Anhydrid 13 in guter Ausbeute.

Einen analogen Verlauf nimmt auch die Alkoholyse von 2. Mit Methanol und äquivalenten oder auch katalytischen Mengen Methylat oder Natronlauge erhält man bei Raumtemperatur den Fumarsäureester 16, der auch aus 21 und Diazomethan synthetisierbar ist. Zur Herstellung des tert. Butylesters 22 ist mehrstündiges Erhitzen von 2 mit K-tert.-Butylat in tert. Butanol notwendig. Ein Ester von 20 wird auch hier nicht erhalten.

Das IR-Spektrum von 16 zeigt im Carbonylbereich die erwarteten drei Absorptionsbanden für Ester- und Amidgruppe sowie

für die Enamiddoppelbindung, wobei letztere im Bereich von 1640 cm^{-1} auch von anderen Autoren beobachtet wurde ⁴³⁾.

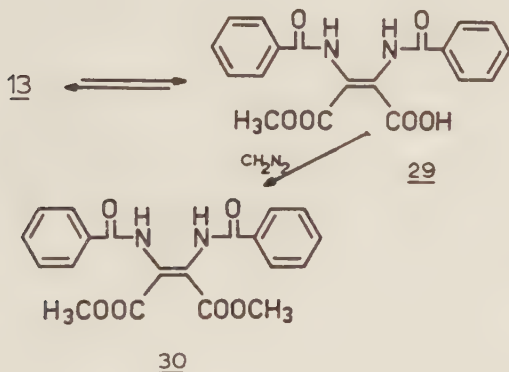
21 decarboxyliert mit 0,1N-NaOH in siedendem Dioxan langsam zur Acrylsäure 23; dagegen wird nach dem Erhitzen von 21 in Dioxan mit 3N-NaOH die Ausgangsverbindung unverändert zurückgewonnen. Dieser Beobachtung entspricht das Verhalten von 13 insofern, als mit 0,1N-NaOH ebenfalls 23 erhalten wird. Mit 3N-NaOH in siedendem Dioxan entsteht jedoch aus 13 (oder 2) das Natriumsalz der Acrylsäure 25.

Die isomeren Acrylsäuren 23 und 25 gehen mit Diazomethan in die Methylester 24 und 26 über. Mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in THF oder mit Acetanhydrid in Dioxan bei Raumtemperatur entstehen die isomeren Oxazolinone-(5) 27 und 28.

Für die Interpretation der auffallend selektiven Bildung der isomeren Acrylsäuren 23 und 25 ist es zunächst notwendig, deren Konfiguration sowie diejenige von 21 und 16 zu bestimmen.

Bei den Aussagen zur Stereochemie von 21 und 16 kann zunächst von der Wahrscheinlichkeit der Konfigurationserhaltung bei der Ringöffnung von 2 ausgegangen werden, wie sie auch von anderen Oxazolinonen-(5) bekannt ist ^{5,44)}. Daß diese Voraus-

setzung zutrifft, ergibt sich zunächst aus dem Vergleich von 16 mit dem dazu isomeren Ester 30, der aus dem Anhydrid 13 über den leicht recyclisierenden Halbesther 29 herstellbar ist.



30 kann unter dem katalytischen Einfluß von Piperidin zum stabileren Isomeren 16 isomerisiert werden. Umlagerungen von Malein- zu Fumarsäureestern unter diesen Bedingungen wurden verschiedentlich auch in neuerer Zeit beschrieben ⁴⁵⁻⁴⁷⁾; die Isomerisierung von 30 zu 16 ist offenbar noch durch Tautomeriemöglichkeit erleichtert. Folglich handelt es sich bei 16 um den Fumarsäureester.

Andererseits ergibt sich die Struktur von 16 und 30 aus den Spektren. Zum Vergleich können die isomeren Acrylsäureverbindungen 24 und 26, die Oxazolinone-(5) 27 und 28 sowie einige literaturbekannte Verbindungen herangezogen werden.

Die isomeren Oxazolinone-(5) 27 und 28 weisen in ihren IR-Spektren (Abb. 12 und 13) im Carbonylbereich große Unter-

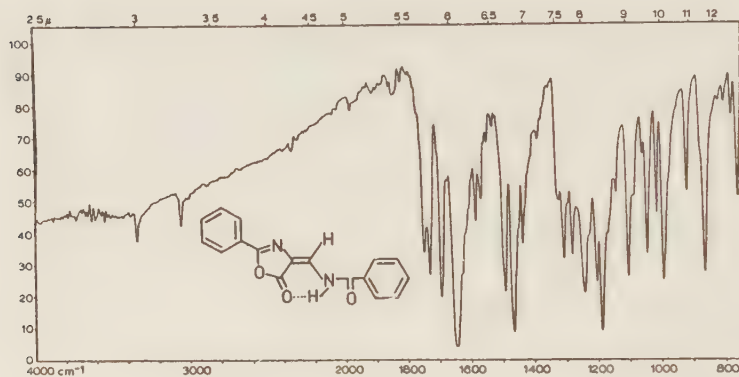


Abb. 12: IR-Spektrum von 27 in KBr

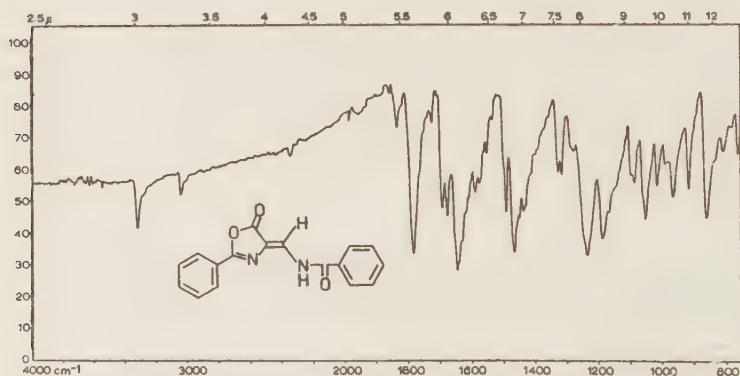
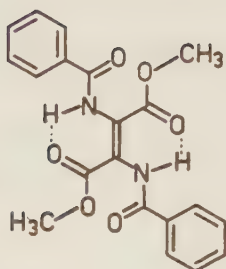


Abb. 13 : IR-Spektrum von 28 in KBr

schiede auf. So ist bei 28 die übliche Doppelbande der Oxazolinone-(5) bei 1850 und 1800 cm^{-1} zu beobachten, während die entsprechenden Absorptionen bei 27 langwellig verschoben bei 1755 und 1740 cm^{-1} erscheinen. Ursache ist eine Wasserstoffbrückenbindung, die auch im NMR-Spektrum durch Entschirmung der NH-Protonen von 27 im Vergleich zu 28 zu erkennen ist. Wie das Dreiding-Modell zeigt, ist der N $\cdots$ O-Abstand in 27 mit 2,9 Å zwar etwas weit, liegt aber noch im Bereich, wie er z.B. bei den Wasserstoffbrücken der Peptide gefunden wird ⁴⁸⁾.

Die Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken besteht an und für sich auch beim Ester 24. Man beobachtet jedoch keine wesentlichen Unterschiede im Carbonylbereich beim Vergleich der IR-Spektren der Isomeren 24 und 26. Gleiches gilt für den Ester 16, dessen IR-Spektrum sich ebenfalls im Carbonylbereich nur unwesentlich vom isomeren Ester 30 unterscheidet. Ganz offensichtlich bestehen also bei den Estern 16 und 24 keine Wasserstoffbrücken. Vor allem für 16 bestätigt dies eine Betrachtung am Dreiding-Modell: Zwar wäre der N $\cdots$ O-Abstand mit 2,5 Å günstig für die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke, jedoch würden sich dabei das Benzamidocarbonyl- und das Methoxisauerstoffatom mit 1,5 Å Abstand ungünstig nahe kommen:



16

Demnach läßt sich die Konfiguration von 16 und 24 aus den IR-Spektren nicht direkt ableiten. Es genügt jedoch, daß auf diesem Weg die Struktur von 27 festzulegen ist; aller Wahrscheinlichkeit nach haben 24 und 16 und damit 21 und 23 als Vorstufen von 27 die gleiche sterische Anordnung.

Weitere Hinweise geben die NMR-Spektren von 24 und 26 in Chloroform (Abb. 14 und 15) durch die unterschiedliche Lage der Vinylprotonensignale. Man stellt dabei fest, daß die Benzamidogruppe einen stärker entschirmenden Effekt auf das cis-ständige Vinylproton hat als die Methoxycarbonylgruppe. Dementsprechend findet man auch beim Vergleich der NMR-Spektren der Oxazolinone 27 und 28 das CH-Signal von 27 bei tieferem Feld.

Gleiche Beobachtungen machten verschiedene Autoren bei den Aminozimtsäurederivaten 31 und 32 ^{49,50}, die durch Alkohololyse der isomeren Benzylidenoxazolinone-(5) erhalten werden.

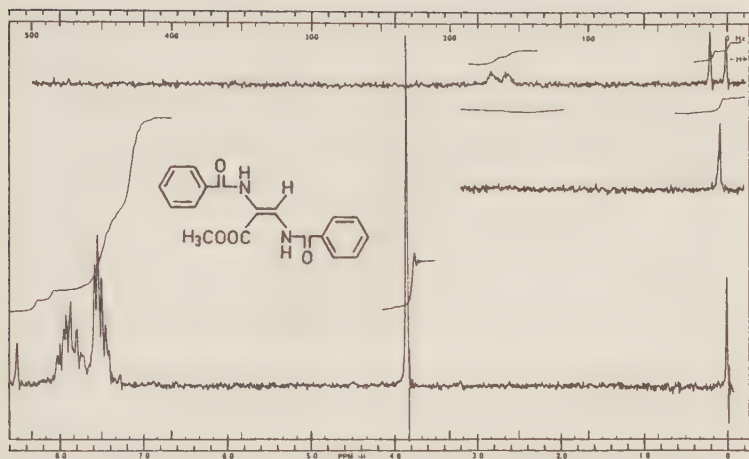


Abb. 14: NMR-Spektrum von 24 in CDCl_3 (δ_{CH} bei 8,63 ppm)

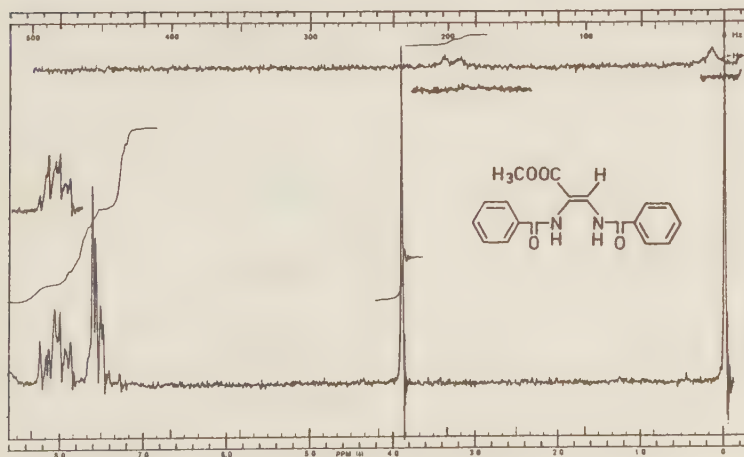
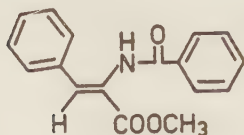


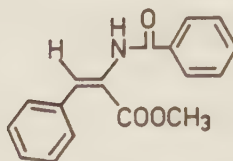
Abb. 15: NMR-Spektrum von 26 in CDCl_3 (δ_{CH} bei 8,14 ppm)

Die Struktur von 31 ist durch Röntgenstrukturanalyse festgelegt ⁵¹⁾.



31

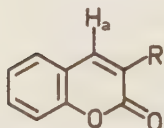
δ_{CH} 7,44 ppm



32

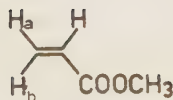
δ_{CH} 8,00 ppm

Die Größe des entschirmenden Effektes durch eine Benzamido-
gruppe wird von MORGENSTERN et. al. durch folgende Angaben
belegt ⁴⁹⁾:



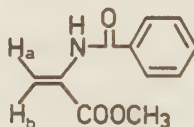
33 R = H δ_{CH_a} 7,80 ppm

34 R = $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ δ_{CH_a} 8,83 ppm



35 δ_{CH_a} 5,82 ppm

δ_{CH_b} 6,38 ppm



36 δ_{CH_a} 6,80 ppm

δ_{CH_b} 6,01 ppm

Beim Cumarinderivat 34 und dem Acrylsäureester 36 beobachtet man für das der Benzamidogruppe benachbarte cis-ständige Vinylproton eine Entschirmung von etwa 1 ppm im Vergleich zu den unsubstituierten Verbindungen 33 bzw. 35. STRINIVASAN et al. ⁵²⁾ bestätigten bei ihren Untersuchungen über die Stereochemie von Acylaminocrotonsäureestern die Ergebnisse von MORGENSTERN et al. ⁴⁹⁾. Sie erwähnen jedoch zusätzlich eine erhebliche Lösungsmittelabhängigkeit für die Entschirmung des Vinylprotons beim "Übergang von Chloroform zu Trifluoressigsäure als Lösungsmittel. Ganz entsprechende Veränderungen sind auch bei den isomeren Acrylsäureestern 24 und 26 zu beobachten: Nach Wechsel von Chloroform zu Trifluoressigsäure erscheint das Vinylprotonensignal von 26 bei $\delta 8,43$ ppm, das von 24 dagegen bei $\delta 8,36$ ppm. Es ergibt sich jetzt eine fast gleichartige Beeinflussung der chemischen Verschiebung des Vinylprotons durch eine benachbarte Methoxycarbonyl- bzw. Benzamidogruppe. Der gleiche "nivellierende" Lösungsmittelleffekt zeigt sich auch bei Messungen in DMSO: Das Vinylprotonensignal von 26 tritt bei $\delta 8,03$ ppm, das von 24 bei $\delta 7,97$ ppm auf.

Zu diesen Feststellungen über den Einfluß einer Methoxycarbonyl- bzw. Benzamidogruppe auf benachbarte cis-ständige Vinylprotonen muß noch auf die von PASCUAL und STERNHELL ^{53,54)} aufgestellten Regeln hingewiesen werden, die eine Abschätzung der chemischen Verschiebung von Protonen an einer Doppelbin-

dung erlauben. Hiernach⁺⁾ ergibt sich eine deutlich schwächere Entschirmung des Vinylprotons durch die Benzamidogruppe im Vergleich zur Methoxycarbonylgruppe. PASCUAL und STERNHELL haben allerdings in einer weiteren Veröffentlichung einschränkend auf die begrenzte Anwendbarkeit ihrer Regel hingewiesen⁵⁵⁾.

Nachdem die Gründe für die Konfigurationszuordnung der auf Seite 25 genannten Verbindungen erläutert sind, sollen noch die Beobachtungen über die relativen Stabilitäten der Isomerenpaare angeführt werden.

Bei den Dicarbonsäuren ist nur die Fumarsäure 21 isolierbar, die 21 isomere Maleinsäure ist frei nicht beständig; sie zeigt eine ausgeprägte Neigung zur spontanen Cyclisierung unter Ausbildung von 13. Bei dem Dicarbonsäureester - Isomerenpaar 16 und 30 ist, wie schon auf Seite 27 angegeben, die E-Verbindung 16 die stabilere. Dies erklärt die Umsetzung des Anhydrids 13 mit verdünnter Lauge/Dioxan: Es entsteht zunächst das Natriumsalz der Z-Dicarbonsäure, das langsam zum Salz der E-Dicarbonsäure 21 umlagert und schließlich (alkalikatalysiert) zum Salz der E-Monocarbonsäure 23 decarboxyliert. Mit stärkerem

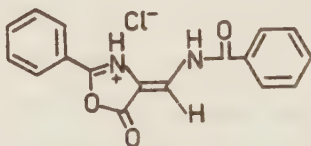
⁺⁾ Die chemische Verschiebung des Vinylprotons von 31 sollte über. 7,31, die von 32 über. 6,83 ppm betragen und entsprechend von 24 über. 7,31 bzw. von 26 über. 7,79 ppm.

Alkali wird dagegen offenbar das Natriumsalz der Z-Dicarbon-säure bereits vor der Umlagerung (alkalikatalysiert) zum Salz der Z-Monocarbonsäure 25 decarboxyliert.

Bei dem Acrylsäure-Isomerenpaar 23 und 25 ist die Z-Verbindung stabiler, da 23 in siedendem Dioxan, wenn auch langsam, in 25 übergeht. Bei den Estern 24 und 26 ist eine thermische Isomerisierung nicht zu beobachten. Dagegen bildet sich beim Belichten von Lösungen der Ester ein photostatisches Gleichgewicht aus, das auf Seiten der Z-Verbindung 26 liegt. RAO und FILLER ⁵⁶⁾ haben durch Erhitzen in Polyphosphorsäure eine Isomerisierung des Esters 31 zu dem instabileren 32 erreichen können. Entsprechende Versuche mit 24 oder 26 führten nur zu Gemischen der beiden Isomeren.

Bei den isomeren Azlactonen 27 und 28 ist offenbar die Z-Verbindung 28 die stabilere. Zwar ist beim Erhitzen von 27 in abs. Dioxan nur eine sehr langsame Umlagerung zu beobachten, andererseits isomerisiert aber 27 schon im kristallinen Zustand langsam zu 28. Werden Lösungen der Stereoisomeren in Chloroform belichtet, stellt sich ein photostatisches Gleichgewicht zugunsten von 28 ein. Die Alkoholyse beider Oxazolinone (Seite 54) führt ausschließlich zum Z-Acrylester 26. Demnach ist an eine alkali- bzw. lichtkatalysierte Umlagerung zu denken.

Daß auch Säuren die Isomerisierung einleiten können, zeigt der folgende Versuch. Erhitzt man 27 mit Thionylchlorid, so ist die unbeständige und feuchtigkeitsempfindliche Substanz 37 isolierbar, deren Bildung offenbar vom HCl-Gehalt des Thionylchlorids abhängt. Die Hydrolyse von 37 ergibt die Z-Acrylsäure 25, bei der Einwirkung von ätherischer Diazomethanlösung entsteht 28. Demnach handelt es sich bei 37 um das Hydrochlorid von 28.



37

Die CHN-Analyse von 37 ergibt den erwarteten Chlorgehalt.

Im IR-Spektrum (Abb. 16) erkennt man eine breite Bande bei

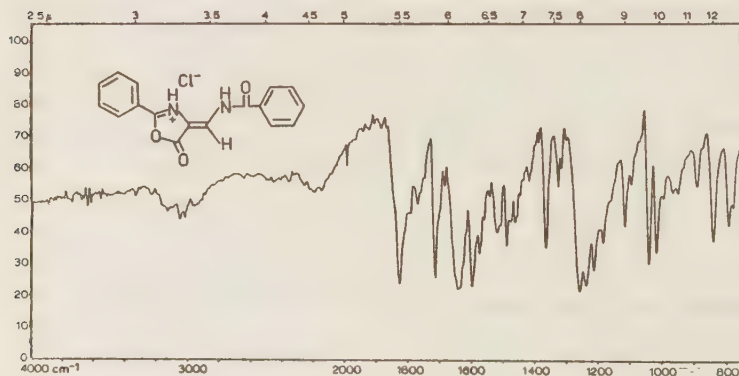


Abb. 16: IR-Spektrum von 37 in KBr

2140-2320 cm^{-1} für die Immoniumgruppe ^{19,34)} und eine auffallend hohe Carbonylabsorption bei 1840 cm^{-1} , wie sie auch bei Salzen anderer Oxazolinone-(5) beobachtet wird ⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

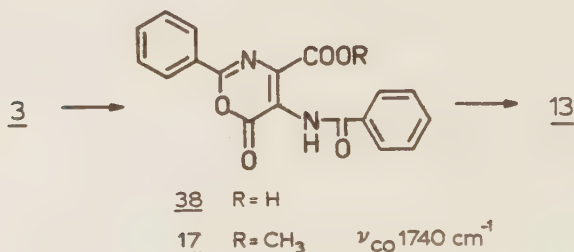
Diese Isomerisierung von 27 über das Hydrochlorid 37 zu 28 zeigt "Ähnlichkeit mit der bekannten Isomerisierung der 4-Benzyliden-2-phenyloxazolinone-(5) mit Bromwasserstoffsäure ^{60,61)}. Allerdings wird dabei - im Gegensatz zu 27 und 28 - das stabile Z-Isomere in das Hydrobromid des instabilen E-Isomeren überführt, was mit einer sterischen Hinderung der Stickstoffprotonierung durch den Phenylrest bei der Z-Form erklärt wird ⁶¹⁾. Ein analoger Effekt ist beim Z-Isomeren 28 nicht gegeben, da die Raumfüllung der Benzamidogruppe in der Nähe des protonierten Stickstoffs geringer ist als die eines Phenylrestes.

4.2. Hydrolyse und Alkoholyse des Hippuroflavins

Da in 3 ebenso wie in 2 eine Fixierung der Doppelbindung in E-Anordnung vorliegt, sollten unter den gleichen Bedingungen prinzipiell die gleichen Hydrolyse- und Alkoholyseprodukte zu erwarten sein. Tatsächlich erhält man bei der Alkoholyse von 3 mit Methylat oder Natronlauge in Methanol ebenfalls den Fumarsäureester 16, nur verläuft die Reaktion vergleichsweise erheblich langsamer und mit schlechteren Ausbeuten.

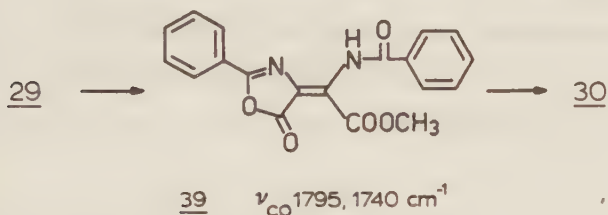
Bei vorsichtiger Hydrolyse von 3 in wäßrigem Dioxan in äquivalenter Menge Lauge kann daher - anders als beim Hippurorubrin 2 - auch das zunächst entstehende monocyclische Reaktionsprodukt 38 isoliert werden. Daneben entsteht allerdings auch - wie bei 2 - das Anhydrid 13. 13 muß als Folgeprodukt angesehen werden, da isoliertes 38 unter den Hydrolysebedingungen ebenfalls in das Anhydrid übergeht.

Die beiden Isomeren 13 und 38 sind durch die deutliche OH-Valenzschwingung im IR-Spektrum von 38 sicher zu unterscheiden. Außerdem ergibt 38 mit Diazomethan den Ester 17 und reagiert mit Acetanhydrid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder Thionylchlorid zu 3.



17 ist ein Strukturisomeres des Oxazolinons-(5) 39, das aus dem auf Seite 27 beschriebenen Halbester 29 mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in THF bei Raumtemperatur entsteht. Nach dem Herstellungsweg dürfte 39 Z-Konfiguration besitzen. Dies wird dadurch bestätigt, daß im IR-Spektrum von 39 die typische Oxazolinon-(5)-Banden bei 1795 und 1740 cm^{-1} auftreten, daß also

Wasserstoffbrücken, wie sie - nach den Erfahrungen bei den Oxazolinonen 27 und 28 - für das E-Isomere zu erwarten sind, nicht vorliegen. Eine weitere Bestätigung für die Z-Konfiguration von 39 ist auch, daß bei der Alkoholyse hauptsächlich 30 erhalten wird, allerdings neben geringen Mengen an 16.

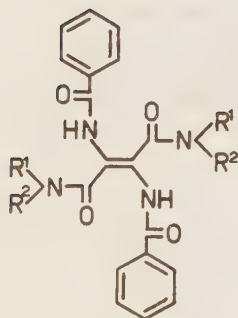


Das IR-Spektrum von 17 zeigt eine ausgeprägte Carbonylbande bei 1740 cm^{-1} . Das UV-Maximum (in Dioxan) liegt bei 343 nm und damit bei kürzerer Wellenlänge als das Maximum von 39 (360 nm). Man trifft also hier wieder dieselben charakteristischen Unterschiede an wie beim Vergleich von 3 mit 2.

Trotz der verschiedenen Konfigurationszugehörigkeit von 17 und 39 ergeben beide mit Thionylchlorid 3.

4.3. Reaktion mit Aminen

Die Reaktion von 2 mit Ammoniak, primären und sekundären Aminen verläuft unter Spaltung beider Oxazolinon-(5)-ringe; man erhält als Hauptprodukte die Fumarsäurediamide 40-49 (Tabelle 1). 3 reagiert, wenn auch langsamer, zu denselben Produkten. Dies ist insofern bemerkenswert, als EIDEN und NAGAR^{43,62)} bei der Umsetzung eines 1,3-Oxazin-6-ons mit Ammoniak oder primären Aminen Pyrimidine erhalten haben.



40-49

Tabelle 1

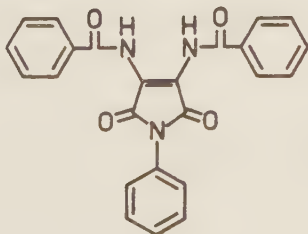
	R ¹	R ²	nm
<u>40</u>	H	H	—
<u>41</u>	H	-CH ₃	—
<u>42</u>	H	-C ₂ H ₅	<u>230</u> , 295
<u>43</u>	H	-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₅	<u>228</u> , 296
<u>44</u>	H	-C ₆ H ₅	<u>222</u> , 320
<u>45</u>			<u>230</u> , 295
<u>46</u>			<u>223</u> , 278
<u>47</u>			<u>233</u> , 297
<u>48</u>	-CH ₃	-CH ₃	<u>227</u> , 295
<u>49</u>	-CH ₃	-C ₆ H ₅	<u>227</u> , 308

Gleiche Ergebnisse erhält man, wenn die Reaktionen mit Aminen in Eisessig durchgeführt werden. Reaktionen an der C=N-Bindung, wie sie bei anderen Oxazolinonen auf Säurezusatz beobachtet wurden ⁶³⁾, treten nicht auf.

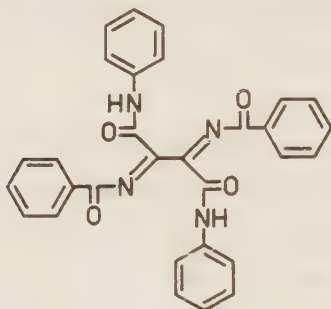
Wegen der schlechten Löslichkeit von 40 und den monosubstituierten Amiden kann man Lösungsspektren nur von den peralkylierten Amiden aufnehmen; aus deren NMR-Spektren ergeben sich keine Anhaltspunkte für das Auftreten von Isomeren.

In den Massenspektren von 40 und den monoalkylierten Amiden tritt der Molpeak nicht oder nur mit geringer Intensität auf. Der jeweilige Hauptpeak mit einer Intensität, die meist nahe bei 40% des höchsten Peaks liegt, deutet auf eine leicht eintretende Abspaltung von Amin unter Bildung der entsprechenden Imide. Diese Imide ließen sich in geringen Mengen auch aus dem bei den Reaktionsansätzen als Lösungsmittel verwendeten Eisessig gewinnen (siehe dazu auch Kapitel 6.1.). Offenbar sind sie Sekundärprodukte; jedenfalls erhält man in guter Ausbeute das Phenylimid 50, wenn das Diamid 44 in Nitrobenzol erhitzt wird.

50



50 entsteht auch bei längerem Erhitzen von 3 in überschüssigem Anilin. Das 2,3-Diimidobernsteinsäurediamid 51, das nach RÜGHEIMER ²⁾ aus 3 und Anilin entsteht und auch von CORNFORTH ³⁾ erwähnt wird, haben wir weder unter den beschriebenen Bedingungen, noch beim Versuch, 44 mit Oxidationsmitteln wie Chloranil zu oxidieren, erhalten.



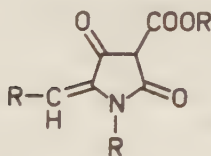
51

Da der Schmelzpunkt von 50 jedoch mit dem von RÜGHEIMER für 51 angegebenen übereinstimmt und auch die Elementaranalysen fast gleiche Werte für Wasserstoff und Stickstoff zeigen, darf man vermuten, daß RÜGHEIMER 50 in Händen hatte.

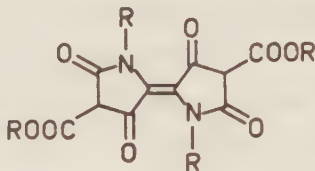
4.4. Reaktion mit CH-Aciden

4.4.1. Malonester

HARIGEL ⁶⁾ stellte aus Alkyliden-oxazolinonen-(5) und CH-Aciden γ -Alkylidentetramsäuren 52 her. Bei der Anwendung dieser Methode auf das Bis-oxazolinon 2 schien die Synthese der entsprechenden Bis-Tetramsäure 53 möglich zu sein.



52



53

Setzt man 2 mit ein oder zwei Äquivalenten K-Malonsäuredimethylester in tert. Butanol oder in Dimethoxyäthan um, so erhält man, bei Raumtemperatur oder in der Hitze, ein Kaliumsalz, aus dessen wäßriger Lösung beim Ansäuern ein gelbes Pulver ausfällt. Beim Umkristallisieren erhält man daraus gelbe Kristalle (Verbindung A); in der Mutterlauge verbleibt eine weitere schwer zu reinigende Verbindung (B). Die gleichen Substanzen erhält man aus Hippuroflavin, wenn auch die Reaktionszeiten länger und die Ausbeuten geringer sind.

Die Reaktionsprodukte erwiesen sich durch CHN-Analyse und

Massenspektrum als isomer. Das Molekulargewicht (424) ist um 44 geringer, als es bei der Umsetzung von 2 und Malonester im Verhältnis 1:1 zu erwarten wäre. Dies spricht dafür, daß die Umsetzung unter Decarboxylierung verlaufen ist. Als mögliche Strukturen für A und B kommen demnach 56 und 59 in Frage, deren Bildung auf folgendem Weg erfolgen kann:

Durch Reaktion von 2 und K-Malonester im Verhältnis 1:1 entsteht das schwerlösliche Enolat 54, das beim Lösen in Wasser unter alkalikatalysierter Öffnung des Oxazolinonringes 55 ergibt. Anschließend decarboxyliert 55, noch in Gegenwart von Alkali oder nach dem Ansäuern, zu 56 und isomerisiert teilweise zur Z-Verbindung 59.

A und B geben in Methanol eine braune FeCl_3 -Reaktion und reagieren mit Diazoalkanen. Dabei können jedoch nur von A einheitliche Produkte erhalten werden, während B nicht trennbare Produktgemische liefert. Im IR-Spektrum unterscheiden sich A und B im Carbonylbereich zwar in der Zahl und Intensität einzelner Banden, nicht wesentlich dagegen in der Lage der Absorptionen. Bei A ist eine OH-Bande bei $3200\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$ zu beobachten, bei B eine solche bei $3200\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$ wie sie nur selten bei Verbindungen mit ausgeprägter Chelatisierung gefunden wird ^{19,34}). Im NMR-Spektrum beider Verbindungen in DMSO erkennt man Signale für je zwei Methoxigruppen, elf Protonen im aromatischen Bereich, ein mit einem Vinylproton koppelndes NH- sowie ein weiteres NH-Proton, das als Singulett

erscheint; eine OH-Absorption ist nur bei B als breites Signal zu sehen (Abb. 17).

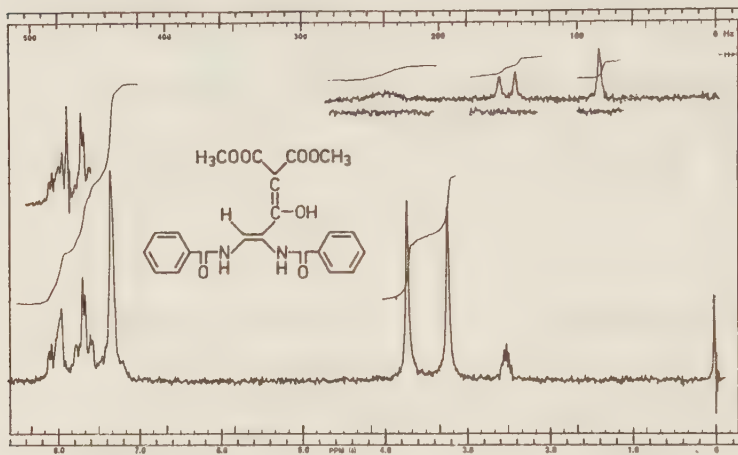


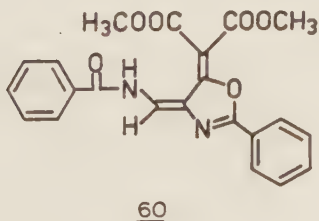
Abb 17: NMR-Spektrum von 59 in DMSO-D₆.

Die Spektren stehen im Einklang mit den stereoisomeren Strukturen 56 und 59.

Schwierigkeiten bereitet die Zuordnung der beiden Strukturen zu A und B. Nach den Erfahrungen bei den Isomerenpaaren 24 und 26 (Seite 30) über den großen Abschirmeffekt einer Benzamidogruppe auf benachbarte, cis-ständige Vinylprotonen im NMR-Spektrum neigt man dazu, die Verbindung B mit einem Vinylprotonensignal bei $\delta 7,93$ ppm als E-Isomeres und A mit einem Signal bei $\delta 7,60$ ppm als Z-Isomeres anzusprechen. Es ist jedoch zu bedenken, daß wegen der Löslichkeitsverhältnisse in diesem Fall nicht in Chlo-

reform sondern in Dioxan gemessen werden mußte. Außerdem sind 56 und 59 erheblich verschieden von den früher untersuchten Verbindungen. Daß in der Tat hier andere Verhältnisse vorliegen, läßt sich an Derivaten der beiden Isomeren zeigen.

Die Massenspektren von 56 und 59, deren Basispeak bei Molmasse - 18 = 406 gefunden wird, weisen auf eine leicht erfolgende Wasserabspaltung hin. Tatsächlich lassen sich 56 und 59 mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in THF bei Raumtemperatur leicht dehydratisieren. Die "Anhydride" geben keine FeCl₃-Reaktion mehr und unterscheiden sich im IR-Spektrum (Abb. 18 und 19). Das Anhydrid von A zeigt eine Carbonylabsorption bei 1730 cm⁻¹, das Anhydrid von B bei 1790 cm⁻¹. Diese Unterschiede deuten darauf hin, daß nicht die Stereoisomeren 60 und 62 vorliegen, die im einfachsten Fall hätten entstehen können.



Sie entsprechen vielmehr denen, die man bei 2 und 3 oder bei 39 und 17, also bei Oxazolinon-/Oxazinon-Isomeren-

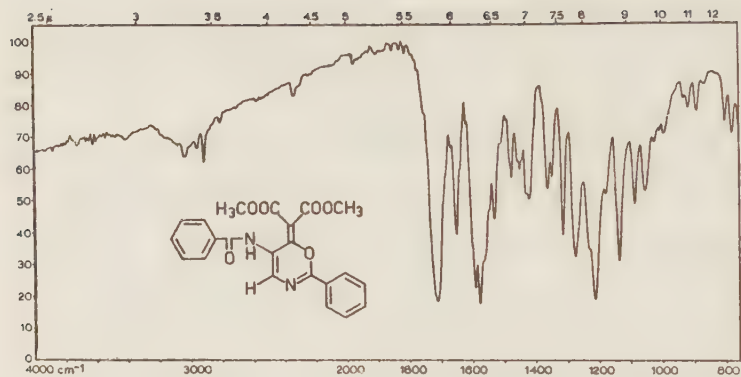


Abb. 18: IR-Spektrum von 61 in KBr

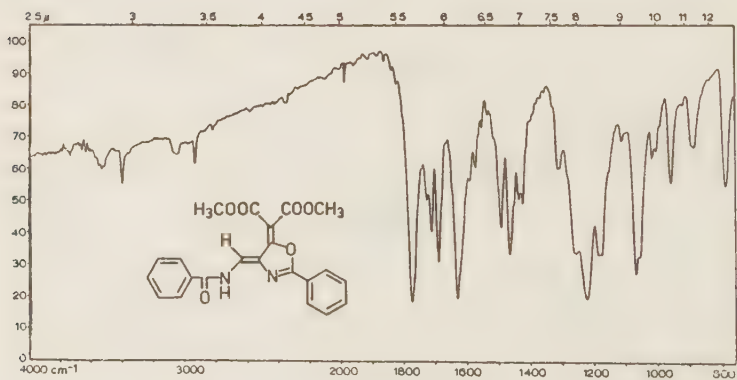


Abb. 19: IR-Spektrum von 62 in KBr

paaren beobachtet. Demnach kommt dem Anhydrid von A die Struktur 61 und A selbst die Struktur 59 zu, das Anhydrid von B ist 62 und B selbst ist 59. Diese Zuordnung wird auch durch die NMR-Spektren der Anhydride bestätigt, da nur bei 62 eine Kopplung zwischen NH- und Vinylproton zu beobachten ist.

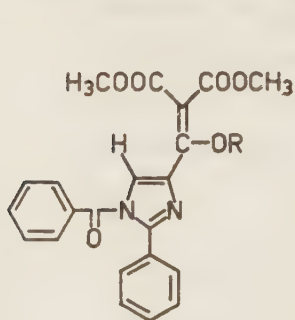
"Überraschend sind die großen Unterschiede der chemischen Verschiebung der Vinylprotonen von 61 und 62. Während bei 61 trotz einer benachbarten cis-ständigen Benzamidogruppe das Vinylprotonensignal "normal" bei 6,28 ppm erscheint, was den Regeln von PASCUAL und STERNHELL^{53,54)} entspricht (öber. 6,31 ppm), tritt das Vinylprotonensignal von 62 bei 8,32 ppm auf (öber. 7,35 ppm nach den Regeln von PASCUAL und STERNHELL). Die starke Entschirmung ist offenbar auf einen Anisotropieeffekt einer Carbonylgruppe des cis-ständigen Malonesterrestes zurückzuführen. Daß dieser Effekt sterisch möglich ist, ist aus dem Dreiding-Modell ersichtlich.

Im Zusammenhang mit der Herstellung von 61 (Anhydrid von A) aus 56 sei noch erwähnt, daß 56 beim Erhitzen mit Acetanhydrid 62 (Anhydrid von B) ergibt. Dies könnte bedeuten, daß die bereits auf Seite 44 und 45 beschriebene Isomerisierung des Ketoesters 56 zu 59 vor der Wasserabspaltung stattfindet. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß auch bereits gebildetes 61 in Acetanhydrid/Essigsäure im Gleichgewicht mit 56 steht und auf diesem Weg ausreichend Zeit für die Isomerisierung von 56 und 59

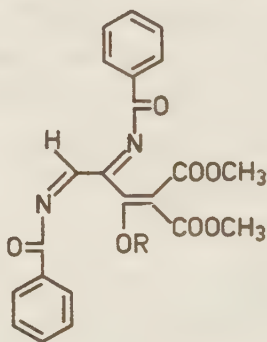
und damit zur Bildung von 62 zur Verfügung steht. Dafür spricht auch, daß nach dem Erhitzen von 61 in Acetanhydrid/Essigsäure geringe Mengen 62 nachweisbar sind.

Beim Erhitzen in Thionylchlorid bildet 56 das normale Cyclisierungsprodukt 61.

Von Interesse schien die Prüfung der Frage, ob durch die Einwirkung von Thionylchlorid auf die Ester 57 und 58 eine Wasserabspaltung zum Imidazol 63 zu erreichen ist, oder ob alternativ eine Dehydrierung, z.B. zur Schiffschen "Base" 64 (siehe auch Seite 42), eintreten würde. Tatsächlich entsteht aus 57



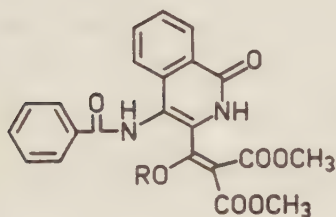
63



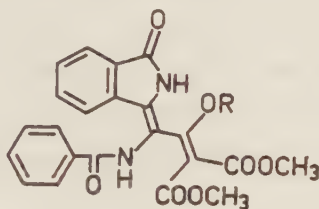
64

und Thionylchlorid ein Dehydrierungsprodukt ($-2H$). Es handelt sich jedoch nicht um 64, weil NMR- und IR-Spektren die Anwesenheit wenigstens einer NH-Gruppe erkennen lassen. Da zudem auf Grund des Massenspektrums eine oxidative Dimerisierung auszuschließen ist, kommt mangels anderer Möglichkeiten nur

eine Ringschlußreaktion unter Beteiligung des Aromaten in Frage, wobei die Verbindungen 65 bzw. 66 entstehen müßten.



65



66 R = CH₃

67 R = C₂H₅

Für diesen Reaktionsmodus spricht das NMR-Spektrum. Das in der Ausgangsverbindung isoliert erscheinende Vinylprotonensignal ist nicht mehr zu erkennen; es liegt auch nicht unter den Aromatensignalen, die mit der Intensität von 9 Protonen in drei Gruppen (5+2+2) aufgegliedert erscheinen (Abb. 20).

Geht man von 65 und 66 als Alternativen aus, so müßte es sich dem IR-Spektrum nach (Carbonylbanden bei 1777 und 1740 cm⁻¹, Abb. 21) um das Isoxindol 66 handeln. Literaturbekannt sind Carboxymethylen-Isoxindole ^{64,65)} mit Carbonylbanden im Bereich von 1730 cm⁻¹. Demgegenüber treten bei 1-Isochinolonen die Amid-Carbonylschwingungen stets im Bereich von 1640-1670 cm⁻¹ auf ^{66,67)}. Schließlich zeigt das UV-Spektrum mit einem Maximum bei 370 nm ein konjugiertes System an, das bei 65 nicht vorliegen kann.

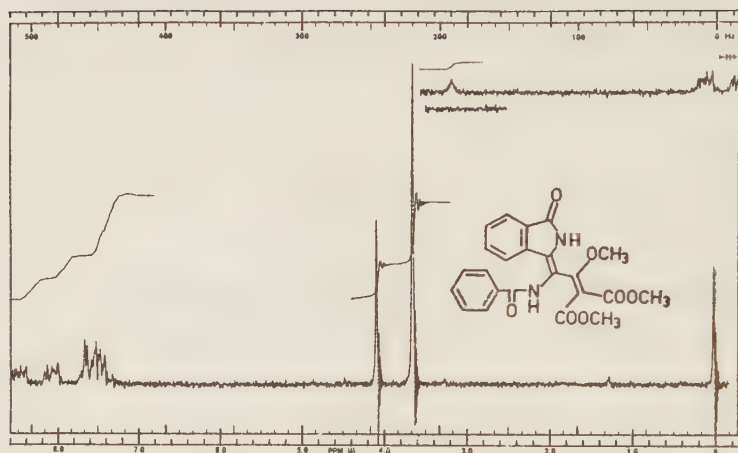


Abb. 20: NMR-Spektrum von 66 in CDCl_3

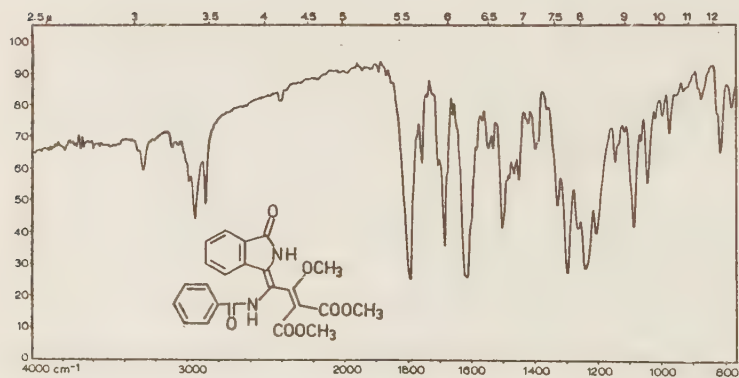


Abb. 21: IR-Spektrum von 66 in KBr

Die 66 entsprechende Äthylverbindung 67 erhält man durch analoge Dehydrierung von 58.

4.4.2. Cyanessigester

Bei der Reaktion von K-Cyanessigester mit 2 oder 3 erhält man in guter Ausbeute ein Kaliumsalz. Beim Ansäuern seiner wäßrigen Lösung entsteht ein Niederschlag, der aus mehreren FeCl_3 -positiven Substanzen besteht. Die Isolierung einer reinen Substanz gelang weder durch Umkristallisieren noch durch Säulenchromatographie.

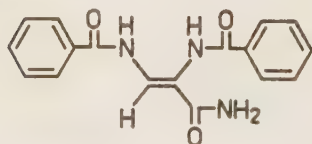
Im IR-Spektrum verschiedener Fraktionen des Stoffgemisches erscheint eine Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} . Dies läßt erkennen, daß jedenfalls eine Addition des Cyanessigesters an 2 bzw. 3 stattgefunden hat. Das Massenspektrum dieses Gemisches zeigt einen Molpeak von m/e ca. 540. Dies spricht dafür, daß in diesem Gemisch auch ein Diadditionsprodukt enthalten sein kann.

5. UMSETZUNGEN DER ISOMEREN BENZAMIDOMETHYLEN-OXAZO- LINONE-(5)

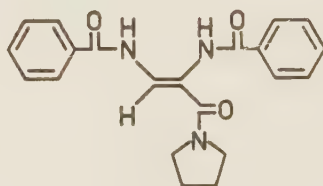
5.1. Alkoholyse, Aminolyse

Bei der Alkoholyse der E/Z-isomeren Oxazolinone 27 und 28 in Gegenwart von Alkoholat isoliert man anstelle der stereoisomeren Acrylester nur den Z-Acrylsäureester 26. Dies entspricht den oben geschilderten Stabilitätsverhältnissen dieser Verbindungen (Seite 35). Die Isomerisierung findet wahrscheinlich sowohl auf der Stufe der Oxazolinone als auch auf der Stufe der Acrylester statt.

Entsprechende Beobachtungen macht man auch bei der Aminolyse ⁺⁾ . Man erhält aus den beiden Oxazolinonen 27 und 28 beim Erhitzen mit Ammoniak in Dioxan oder mit Pyrrolidin bei Raumtemperatur jeweils nur eines der denkbaren Acrylsäureamide, nämlich 68 und 69, denen wahrscheinlich auch wieder Z-Konfiguration zukommt.



68



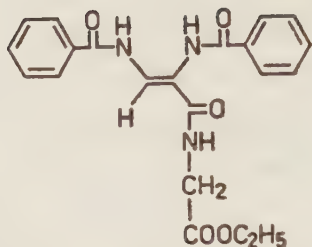
69

⁺⁾ Anders als die Oxazolinone 27 und 28 besitzen Dialkylaminomethylen-oxazolinone eine wesentlich größere Ringstabilität ⁶⁾.

Ein Vergleich der NMR-Spektren dieser Verbindungen mit denen der Acrylester, der nach den oben erwähnten Erfahrungen (Seite 30) eventuell eine eindeutige Aussage hinsichtlich der Stereochemie ermöglicht hätte, ist wegen der geringen Löslichkeit der Amide 68 und 69 in Chloroform nicht möglich.

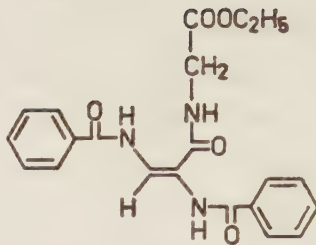
Abweichend von diesen Befunden werden in einem Fall, bei der Aminolyse mit Glycinester, zwei Acrylamide isoliert. Die Amide 70 und 71 entstehen bei der Umsetzung des E-Azlactons 27 mit dem Amin in verschiedenen Lösungsmitteln in unterschiedlichen Mengenverhältnissen. Eigenartigerweise kommt man ebenfalls zu 70/71-Gemischen, wenn man vom Z-Azlacton 28 ausgeht. Die nahe-
liegende Vermutung, daß eine lösungsmittelabhängige Isomerisierung der Acrylamide vorliegt, kann nicht zutreffen, da NMR-Messungen von 70 bzw. 71 in Dioxan oder Pyridin zu verschiedenen Zeiten innerhalb mehrerer Tage keine merkliche Veränderung ergeben. Es muß daher angenommen werden, daß die Isomerisierung - lösungsmittelabhängig - bereits auf einer Stufe der Oxazolinone stattfindet.

Die Strukturzuordnung zu 70 bzw. 71 ist leicht zu treffen. Bei der Umsetzung von Glycinester in Dioxan oder Pyridin mit dem Anhydrid 13 erhält man ganz überwiegend eines der Isomeren neben ganz geringen Mengen des anderen. Angesichts der Konfigurationsstabilität der Amide muß das Hauptprodukt die Z-Verbindung 70, das Nebenprodukt die E-Verbindung 71 sein.



70

δ_{CH} 7,60 ppm (DMSO)



71

δ_{CH} 7,87 ppm (DMSO)

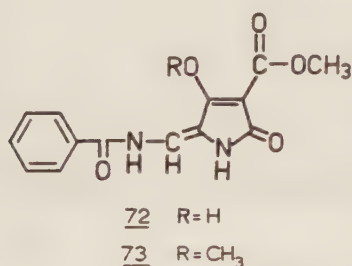
In den NMR-Spektren von 70 und 71 macht sich der "nivellierende" Effekt des DMSO auf die Entschirmung des Vinylprotonensignals nicht so deutlich bemerkbar, wie bei den Acrylsäureestern 24 und 26 (Seite 33). Vielmehr findet man wieder, wenn auch nicht so ausgeprägt, daß die Benzoylaminogruppe auf das cis-ständige Vinylproton eine stärker entschirmende Wirkung hat als die Methoxycarbonylgruppe.

5.2. Reaktionen mit CH-Aciden

5.2.1. Malonester

Bei der Umsetzung mit dem Kaliumsalz des Malonsäuredimethylesters in tert. Butanol verhalten sich die Oxazolinone 27 bzw. 28 völlig gleich. Man erhält ein rotes Kaliumsalz, aus

dessen wäßriger Lösung beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure ein dunkelrotes Pulver ausfällt. Das instabile Zwischenprodukt geht beim Erhitzen in Methanol in die hellgelbe Tetramsäure 72 über. Daneben entsteht, mengenmäßig allerdings als Hauptprodukt, die Acrylsäure 25, die aus der Methanollösung auskristallisiert.



72 gibt in Methanol eine dunkelbraune FeCl₃-Reaktion. Aus dem NMR-Spektrum (Abb. 22), das keine Signale für ein Methinproton zeigt, kann man schließen, daß die Verbindung weitgehend enolisiert vorliegt. Dagegen scheint eine Chelatisierung im festen Zustand nicht zu bestehen, da das IR-Spektrum eine Bande bei 1745 cm⁻¹ zeigt, die für einen chelatisierten Ester zu hoch liegt ^{19,34}).

Während das Massenspektrum für 72 den erwarteten Molpeak (m/e 288) zeigt, ist die CHN-Analyse nicht ganz befriedigend. Dies könnte daran liegen, daß 72 eine extrem hoch schmelzende Verbindung ist. Daher wurde mit Diazomethan der Methyläther 73 hergestellt. Dessen CHN-Analyse und Massenspektrum stimmen

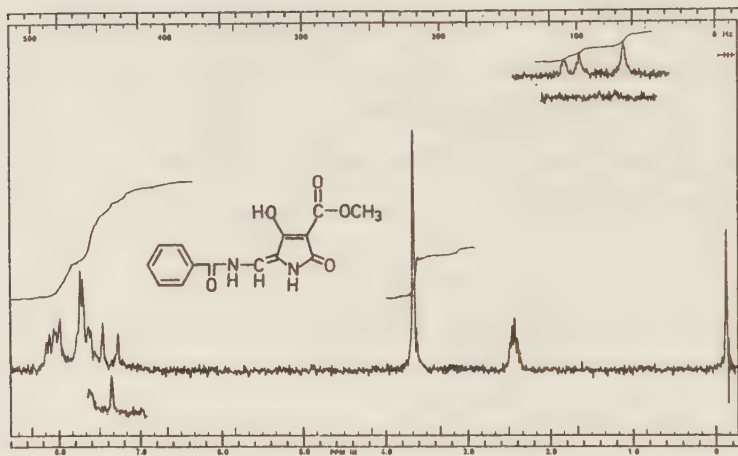


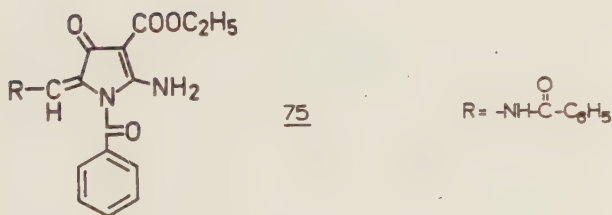
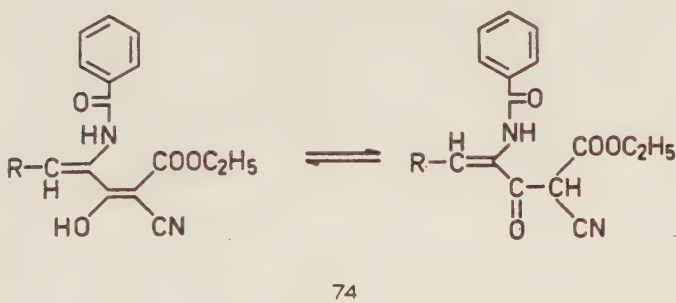
Abb. 22: NMR-Spektrum von **72** in DMSO-*D*₆

mit der Struktur **73** überein. Auffallend ist dagegen eine langwellige Verschiebung der Ester-carbonylbande im IR-Spektrum ($1700\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$) im Vergleich zur Ausgangsverbindung **72** (1745 cm^{-1}). Im UV-Spektrum von **73** ist das Maximum gegenüber dem von **72** um 10 nm bathochrom verschoben. Diese Rotverschiebung bei der Verätherung ist für Tetraamsäuren charakteristisch ⁶⁾.

5.2.2. Cyanessigester

27 wie auch **28** reagieren mit K-Cyanessigester in tert. Butanol

zu einem hellroten Salz, aus dessen wäßriger Lösung auf Zusatz von verdünnter Salzsäure ein dunkelroter Niederschlag ausfällt. Das Produkt geht beim Erhitzen in Methanol unter Entfärbung weitgehend in Lösung. Beim Erkalten erhält man farblose Kristalle, bei denen es sich nach der CHN-Analyse und der Massenbestimmung entweder um 74 oder 75 handelt.



Das IR-Spektrum, das eine Nitrilbande bei 2210 cm^{-1} besitzt, weist eindeutig auf 74 und zeigt zudem, daß die Verbindung als Festsubstanz in der Ketoform vorzuliegen scheint. In Lösung liegt dagegen nach dem NMR-Spektrum ausschließlich das Enol vor, da keine Absorption für ein Methinproton auftritt.

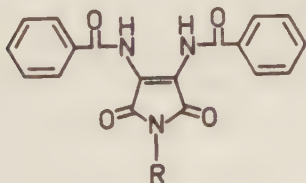
Mit Diazomethan reagiert 74 bei Zugabe von Methanol zu einem nicht trennbaren Produktgemisch.

Verschiedene Versuche, 74 in Anlehnung an HARIGEL ⁶⁾ mit "Athy-lat oder HCl-Gas zum Pyrrolin 75 zu cyclisieren, waren nicht erfolgreich.

6. WEITERE UMSETZUNGEN VON 2,3-DIBENZAMIDOMALEINSÄUREANHYDRID

6.1. Reaktionen mit primären Aminen

Das Anhydrid 13 läßt sich mit primären Aminen in Eisessig zu den Imiden 50-81 (siehe Tabelle 2) umsetzen. Die ringoffenen Zwischenprodukte sind, jedenfalls unter diesen Reaktionsbedingungen, nicht isolierbar. Zur Herstellung der Hydroxiphthal-



50, 76-81

	R	nm
<u>50</u>	-C ₆ H ₅	<u>230</u> , 365
<u>76</u>	-CH ₂ -C ₆ H ₅	<u>227</u> , 367
<u>77</u>	-CH ₃	<u>245</u> , 317
<u>78</u>	H	<u>230</u> , 317
<u>79</u>	-OH	<u>227</u> , 363
<u>80</u>	-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	<u>227</u> , 363
<u>81</u>	-C ₂ H ₅	<u>245</u> , 365

Tabelle 2

imide 79 und 80 werden anstelle von Hydroxylamin bzw. N-Benzylloxiamin die entsprechenden Hydrochloride in Pyridin eingesetzt ⁶⁸⁾. Ein Teil der aus 13 zugänglichen Imide wurden als Nebenprodukte bei den Reaktionen von 2 und 3 mit primären Aminen erhalten (Seite 41).

Im IR-Spektrum der Imide findet man die typischen Carbonylbanden bei $1775\text{--}1805\text{ cm}^{-1}$ (schwach) und bei $1715\text{--}1735\text{ cm}^{-1}$ (stark) sowie ebenfalls eine starke Bande bei $1660\text{--}1675\text{ cm}^{-1}$ für die Amidvalenzschwingung ^{69,70,76)}. Ein typisches IR-Spektrum ist das von 50 (Abb. 23).

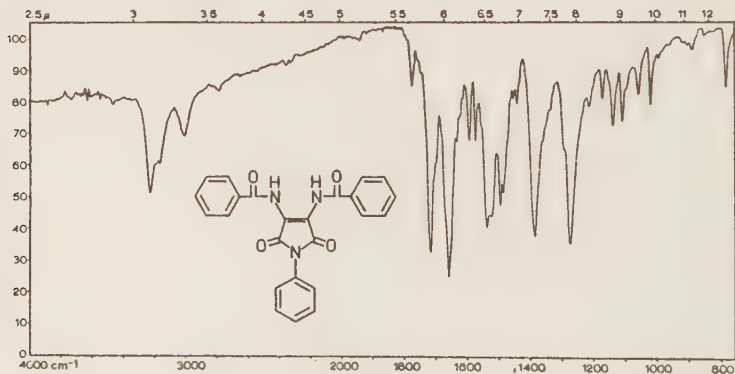
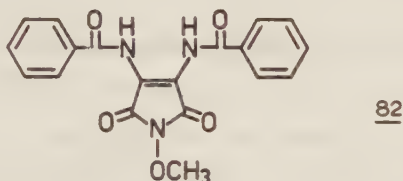


Abb. 23: IR-Spektrum von 50 in KBr

Das IR-Spektrum des N-Hydroximaleiminids 79 läßt die Bande für die OH-Valenzschwingung vermissen. Da auch im NMR-Spek-

trum das entsprechende Signal nicht aufzufinden ist, wurde 79 mit Diazomethan zum N-Methoxiderivat 82 umgesetzt, dessen NMR-Spektrum das zu erwartende Signal für eine Methoxigruppe bei $\delta 4,05$ ppm zeigt.



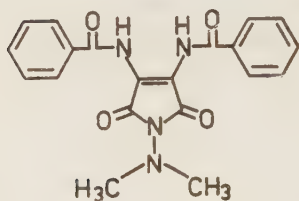
Abweichend verhält sich, wie auf Seite 55 erwähnt, Glycinester. Hier unterbleibt die Cyclisierung der zunächst entstehenden Amidsäure; durch Decarboxylierung entsteht das Z-Acrylamid 70 als Hauptprodukt.

6.2. Reaktionen mit Hydrazinderivaten

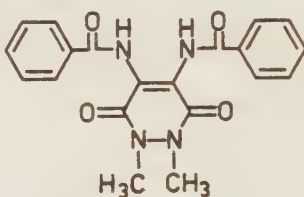
Reaktionen von Maleinsäureanhydrid mit Hydrazinderivaten sind Gegenstand zahlreicher Publikationen ⁶⁹⁻⁷⁴). Es entstehen Maleinsäure-monohydrazide, die in fast allen Fällen isolierbar sind, und die zu N-Aminoimiden oder Pyridazinonen umgesetzt werden können. Einige dieser Substanzen haben interessante physiologische Eigenschaften ^{72,73}).

Bei den Umsetzungen des Anhydrids 13 mit Hydrazinderivaten werden unter den von uns angewandten Bedingungen die jeweiligen cyclischen Verbindungen gebildet, was auf eine erhöhte Reaktivität von 13 schließen läßt.

Um zunächst die beiden in Frage kommenden Strukturen kennenzulernen, wurde aus 13 mit N,N-Dimethylhydrazin das Imid 83 und mit N,N'-Dimethylhydrazin das Pyridazinon 84 hergestellt. Anstelle der freien Basen kann man die entsprechenden Hydrochloride in Pyridin einsetzen.



83

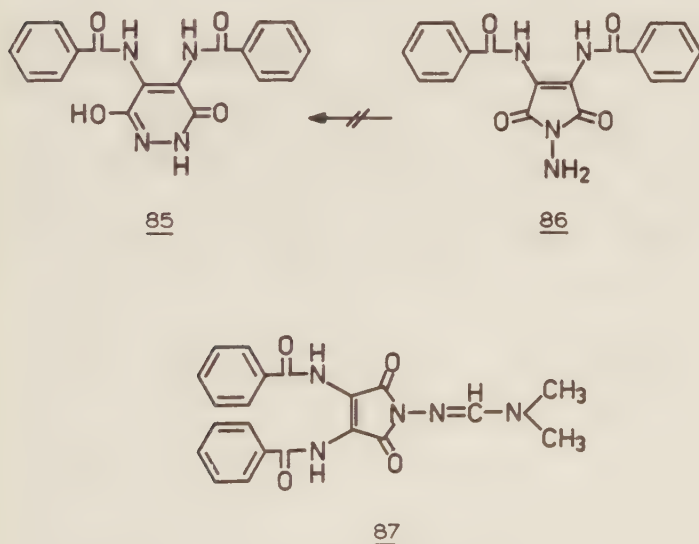


84

Die beiden Verbindungstypen unterscheiden sich, wie die entsprechenden Maleinsäure-Derivate, in den Carbonylvalenzschwingungen der IR-Spektren. Bei 83 findet man eine Absorption bei 1720 cm^{-1} mit einer Vorbande bei 1785 cm^{-1} , bei 84 eine Carbonylfrequenz bei 1680 cm^{-1} .

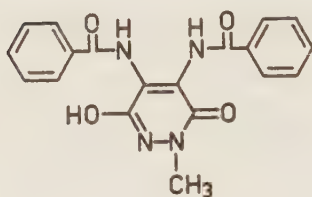
Bei der Reaktion von 13 mit Hydrazinhydrat in Eisessig hängt

die Art des Endproduktes von den angewandten Reaktionsbedingungen ab. Die Umsetzung führt beim Erhitzen des Ansatzes zum Pyridazinon 85, bei Raumtemperatur dagegen zum Imid 86. Einmal gebildetes Imid läßt sich durch nachträgliches Erhitzen nicht zu 85 isomerisieren. Mit N,N-Dimethylformamidacetal setzt sich die Aminogruppe von 86 zum Formamidin 87 um.

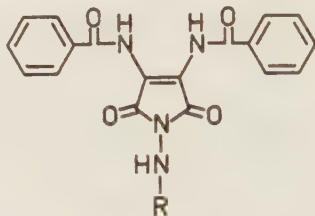


In Analogie zu literaturbekannten Pyridazinonen ⁷⁵⁾, wird 85 als Monoenol formuliert. Damit im Einklang steht das IR-Spektrum mit einer breiten Bande für die Hydroxylgruppe und einer Carbonylvalenzschwingung bei 1690 cm^{-1} sowie die dunkelbraune FeCl_3 -Reaktion in Methanol.

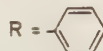
Die Literaturangaben über den Substituenteneinfluß bei Reaktionen von Hydrazinen mit Maleinsäureanhydrid ^{69,70)} treffen nur zum Teil auf die Umsetzungen von 13 zu. Mit N-Methylhydrazin erhält man das Pyridazinon 88 (analog Maleinsäureanhydrid), mit Phenylhydrazin in siedender Essigsäure das Imid 89 (abweichend von Maleinsäureanhydrid) ^{69,70)} und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Essigsäure bei Raumtemperatur ebenfalls das Imid 90 (wie Maleinsäureanhydrid).



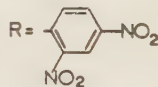
88



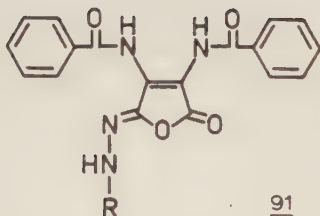
89



90



Bemerkenswert ist die Literaturangabe, daß die 89 und 90 entsprechenden Maleinimide leicht thermisch zu den entsprechenden Sechsringverbindungen umgelagert werden können ⁷⁴⁾; dies ist bei 89 und 90 durch Erhitzen in Essigsäure nicht zu erreichen. Kein Anhaltspunkt ergab sich auch für das Vorliegen von Maleinisoimiden 91, deren Bildung bei der Dehydratisierung von Maleinsäuremonohydraziden mit Thionylchlorid oder Acetanhydrid beobachtet wurde ^{69,70)}.

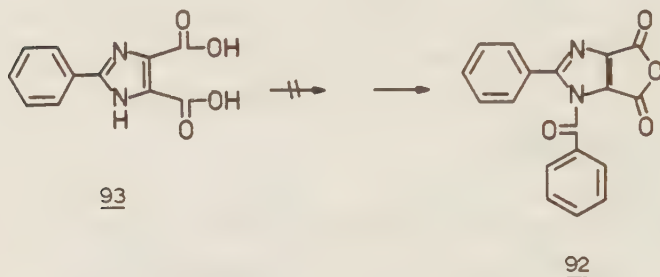


6.3. Cyclisierungsversuche

Das Massenspektrum des Anhydrids 13 zeigt einen Peak der Masse 318 (MG-18), der auf Bildung des Imidazoldicarbonsäureanhydrids 92 zurückgehen dürfte. Da 92 ein weiteres Isomeres von Hippuroflavin und Hippurorubrin ist, war seine Herstellung von Interesse. Bei den bisherigen Cyclisierungsversuchen, die unter anderem mit Acetanhydrid, Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid in Diglyme und Polyphosphorsäure durchgeführt wurden, erhielt man jedoch stets wieder 13 zurück.

Russische Autoren haben kürzlich die Synthese eines Benzimidazols durch Reaktion von N,N-diacyliertem Phenylendiamin in der Schmelze beschrieben ⁷⁷⁾. Hält man entsprechend 13 längere Zeit in der Schmelze, entsteht neben etwas Benzoesäure das Oxazolinon-(5) 27. In der gleichen Weise zersetzt sich 13, wenn man in Diphenyläther unter Rückfluß erhitzt.

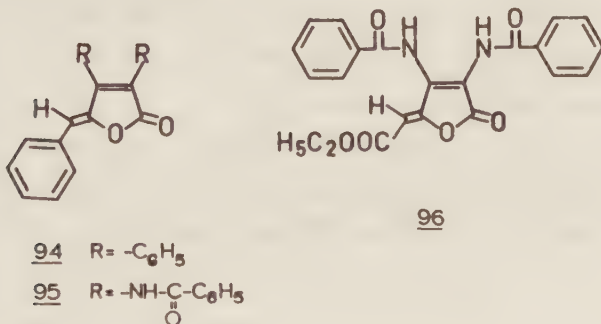
Schließlich wurde der umgekehrte Weg eingeschlagen, wobei zunächst die literaturbekannte ⁷⁸⁾ Imidazoldicarbonsäure 93 in das Anhydrid überführt werden sollte. Auch dies gelang mit den üblichen Anhydridisierungsmethoden nicht.



6.4. WITTIG-Reaktion

Bei Anhydriden von Malein- und Phthalsäuren lassen sich auf verschiedenen Wegen eine oder beide Carbonylgruppen durch Alkylidengruppen ersetzen. So kondensiert Diphenylmaleinsäureanhydrid mit Phenylelessigsäure zum γ -Benzylidenlacton 94 ^{79,80)}. Eine entsprechende Umsetzung mit dem Anhydrid 13, bei der das γ -Lacton 95 entstehen sollte, gelingt nicht. Man erhält das Ausgangsprodukt zum überwiegenden Teil zurück oder isoliert, wenn unter KNOEVENAGEL-Bedingungen gearbeitet wird, die Acrylsäure 25.

WITTIG-Reagenzien reagieren z.B. mit Phthalsäureanhydrid oder Dimethylmaleinsäureanhydrid ^{81,82)} zu Alkylidenlactonen. Analog entsteht aus 13 mit Äthoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran beim Erhitzen in Dioxan unter Stickstoff das γ -Lacton 96.

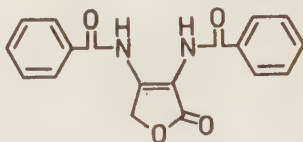


Im IR-Spektrum von 96 findet man die für Vinylactone charakteristische hochfrequente Carbonylabsorption ⁸³⁾ bei 1795 cm⁻¹. Die Bande der Estergruppierung erscheint zusammen mit der Amidbande I bei 1680 cm⁻¹ offenbar wegen der vinylogenen Imidstruktur.

E/Z-Isomere treten bei dieser Reaktion nicht auf, wie dies z.B. auch bei der WITTIG-Reaktion des Dimethylmaleinsäureanhydrids beschrieben ist, bei der ausschließlich das Z-Produkt entsteht ^{81,82)}. Daß bei ähnlichen Alkyliden-Butyrolactonen ebenfalls das Z-Isomere die stabile Form ist, wurde auch von JUNGKERN ⁸⁴⁾ gezeigt.

6.5. Reduktion

Das Anhydrid 13 wird bei Normaldruck und erhöhter Temperatur in Eisessig oder Eisessig/HCl konz. mit Palladium/Aktivkohle nicht zu 8 reduziert. Dagegen läßt sich eine andere, an cyclischen Anhydriden erprobte Reduktion mit NaBH₄, ⁸⁵⁾ auch auf 13 übertragen. Mit NaBH₄ in THF bei Raumtemperatur entsteht in ausgezeichneten Ausbeuten das γ -Lacton 97.



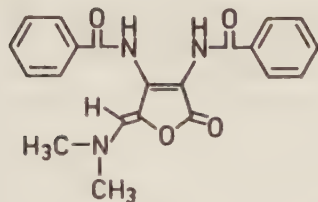
97

Das Signal für die CH₂-Gruppe tritt im NMR-Spektrum von 97 bei δ 5,02 ppm auf. Im IR-Spektrum erscheint die Carbonylbande mit 1750 cm⁻¹ im üblichen Bereich der γ -Lactone.

Die Neigung der Methylengruppe zu Kondensationsreaktionen ist gering. Versuche, 97 mit Benzaldehyd zur Benzylidenverbindung 95 zu kondensieren, verliefen durchweg negativ. Jedoch reagiert 97 langsam mit N,N'-Dimethylformamidacetal zum γ -Dimethylaminomethylenlacton 98.

Auffallend im IR-Spektrum von 98 ist die für ein Vinyl lacton untypische langwellige Lage der Carbonylbande bei 1720 cm⁻¹.

Dies geht offenbar auf den Charakter des vinylogenen Amids zurück.



98

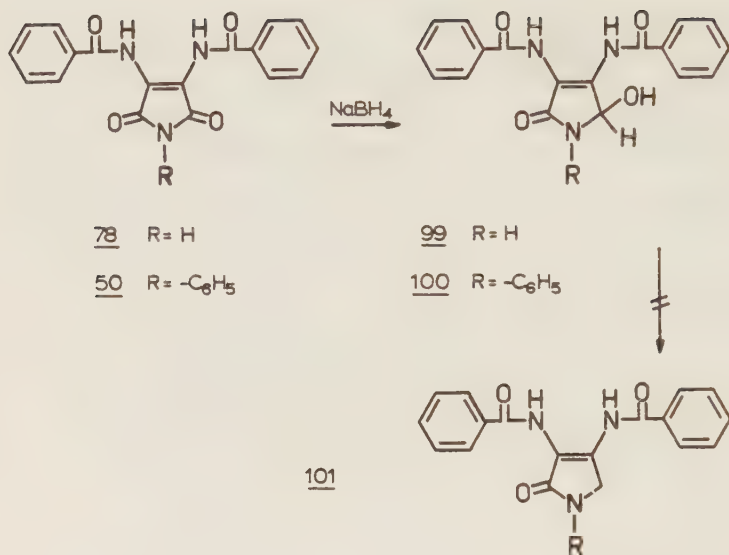
$\nu_{\text{CO}} 1720 \text{ cm}^{-1}$

$\delta_{\text{CH}} 6,93 \text{ ppm}$

Da zu erwarten war, daß die Methylengruppe in den analogen Lactamen eine größere Reaktivität besitzen, haben wir einige orientierende Versuche zu deren Herstellung durchgeführt. Dabei erweist sich der Lactonring von 97 als außerordentlich stabil: Man erhält 97 nach Behandlung mit Ammoniak oder Anilin unverändert zurück.

Reduziert man die Imide 78 oder 50 mit NaBH_4 oder $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$,⁸⁶⁾ so erhält man die γ -Hydroxylactame 99 bzw. 100 und nicht das gewünschte Lactam 101. Entsprechende Beobachtungen bei der Reduktion von anderen Imiden sind beschrieben^{87,88)}.

Im NMR-Spektrum von 99 tritt das Signal für das γ -Methinproton wegen der Asymmetrie des γ -C-Atoms als Quartett bei $\delta 7,30 \text{ ppm}$ auf und erscheint nach dem D_2O -Austausch als Singulett.



Die Verbindungen 99 und 100 müßten als O,N-Halbcetale zu weiteren Umsetzungen befähigt sein.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Struktur von Hippuroflavin (3) konnte auf chemischem Weg und durch Röntgenstrukturanalyse geklärt werden. Die bisher dieser Verbindung zugeschriebene Konstitution kommt dem neu hergestellten "Hippurorubrin" (2) zu. 2 und 3 sind aus 2,3-Dibenzamidobernsteinsäure bzw. dessen Dimethylester in guten Ausbeuten herstellbar.
2. Bei der Umsetzung von Hippuroflavin und Hippurorubrin mit Nucleophilen entstehen die gleichen Produkte; die Geschwindigkeit der Reaktion ist bei Hippurorubrin größer.
3. Die Hydrolyse von 2 oder 3 führt, in starker Abhängigkeit von den angewandten Reaktionsbedingungen, zu 2,3-Dibenzamidofumarsäure und/oder 2,3-Dibenzamidomaleinsäureanhydrid und/oder den stereoisomeren 2,3-Dibenzamidoacrylsäuren. Die Konfiguration der Säuren und ihrer Ester wurde auf chemischem und spektroskopischem Weg geklärt. Die Alkoholyse führt ausschließlich zu den Fumarsäurediestern. Die Aminolyse ergibt Fumarsäurediamide; als Nebenprodukte entstehen die entsprechenden Imide.
4. Bei der Reaktion von 2 oder 3 mit Kalium-Malonester isoliert man zwei stereoisomere 2,3-Dibenzamidoacryloylmalonester. Aus ihren Vinyläthern entstehen mit Thionylchlorid Isoindol-Derivate.

Aus den 4-Benzamidomethylen-oxazolinonen-(5) 27/28 und Malonat erhält man die bisher nicht bekannte Tetram-säure 72.

5. 2,3-Dibenzamidomaleinsäureanhydrid (13) reagiert mit WITTIG-Reagenzien oder Reduktionsmitteln zu Dibenzamidobutenoliden (Tetronsäuren). Mit primären Aminen entstehen Imide, mit Hydrazinderivaten Imide und/oder Pyridazinone.
6. Meso-2,3-Dibenzamidobernsteinsäureanhydrid (8) isomerisiert in Acetanhydrid zum racemischen Anhydrid und gibt in einer DAKIN-WEST-Reaktion das Furanon-(2) 9.

EXPERIMENTELLER TEIL

Meßgeräte

Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi);
UV-Spektrophotometer Modell 25 (Fa. Beckmann Instruments GmbH);
IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Fa. Beckmann Instruments GmbH);
Kernresonanzspektrometer A-60 und T-60 (Fa. Varian);
Massenspektrometer CH 7 (Fa. Varian)
CHN-Analyser Modell 185 (Fa. Hewlett-Packard);
ein Teil der CHN-Analysen wurde im mikroanalytischen Labor
I. Beetz, Kronach, durchgeführt.

Physikalische Daten

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die einmal umkristallisierte und getrocknete Substanz.

Die Angabe der Schmelzpunkte erfolgt unkorrigiert in °C.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten
Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck) mit folgenden Laufmitteln verwendet:

LM 1: Benzol/Aceton (4 : 1)

LM 2: Benzol/Methanol (3 : 2)

LM 3: Cyclohexan/Chloroform/Methanol (2 : 3 : 1)

Sofern bei den Spektren nichts anderes vermerkt ist, gelten folgende Bedingungen:

- UV-Spektren: Dioxan-Lösungen; bei mehreren Maxima ist das mit der stärksten Absorption unterstrichen.
- IR-Spektren: KBr-Preßlinge
- ¹H-NMR-Spektren: Sämtliche Spektren wurden bei 60 MHz aufgenommen, die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala und Tetramethylsilan als inneren Standard. Durch D₂O austauschbare Signale sind entsprechend gekennzeichnet.
- Massenspektren: Die Spektren wurden mit 70 eV und 100 A aufgenommen. Es werden nur die prominenten Zerfallsprodukte angegeben, die Zahlen in Klammern stellen die relativen Intensitäten der einzelnen Bruchstücke dar.
- Röntgenstruktur-
analyse: Diese verdanken wir Herrn Dr. Hädicke, Ammoniaklabor der BASF, Ludwigshafen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Meso-2,3-Diaminobornsteinsäure ²⁴⁾

60,0g (0,186 mol) meso-2,3-Dibenzylaminobornsteinsäure ²⁵⁾ werden in einer Mischung von 300 ml Eisessig und 240 ml 32%iger Salzsäure gelöst und unter Zusatz von 6,0g Palladium-Aktivkohle (10% Pd) bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren oder Schütteln hydriert. Die Reaktion ist beendet, wenn 8,333 l (0,372 mol) Wasserstoffgas aufgenommen wurden (mittlere Dauer 65 Stunden). Man gibt dann 300 ml Wasser dazu, filtriert den Katalysator ab und engt das Filtrat auf etwa 200-300 ml ein. Durch Zugabe von 3N-NaOH erhält man eine meist gelbliche Lösung, die mit Aktivkohle entfärbt wird. Man säuert mit Eisessig auf p_H 5,5 an, worauf sich eine Fällung bildet, die durch Zugabe von 100 ml Methanol und Aufbewahrung des Ansatzes im Kühlschrank über Nacht vervollständigt wird. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit ca. 400 ml heißem Wasser nachgewaschen und bei 100°C getrocknet. Ausbeute 90-95%, farblose Kristalle, Zers. über 300°C. Dieses Produkt ist für weitere Umsetzungen ausreichend rein.

Die mittlere Dauer der Hydrogenolyse kann durch Temperaturerhöhung auf 50° und Zusatz von 10% " Äthanol nach Aufnahme der Hälfte der angegebenen Gasmenge auf 30 Stunden verringert werden.

2. Meso-2,3-Dibenzamidobornsteinsäure (5)

14,8g (0,1 mol) meso-2,3-Diaminobornsteinsäure werden in 80 ml 3N-NaOH gelöst. Portionsweise werden 56,2g (0,4 mol) Benzoylchlorid und weitere 200 ml 3N-NaOH innerhalb von 6 Stunden zugegeben, wobei die Temperatur zwischen 10° und 15° gehalten wird. Während der Reaktion entstehende Niederschläge löst man

durch Zugabe von Wasser. Die filtrierte Lösung wird mit konz. HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und durch digerieren mit Äthanol und Äther von der noch anhaftenden Benzoesäure gereinigt. Ausbeute dieses Rohproduktes 80%. Es ist für weitere Umsetzungen ausreichend rein.

Zur Anfertigung der Analysen wurde aus 50%iger Essigsäure umkristallisiert; Ausbeute 45%, farblose Kristalle, Schmp. 209° (Zers.).

$C_{18}H_{16}N_2O_6$ Ber.: C 60,67 H 4,53 N 7,86 (356,35)
Gef.: C 60,30 H 4,57 N 7,87 (356 ms)

UV: 231 nm

IR: 3310, 3000, 1710, 1650, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 8,58 (q, 2H, D_2O); 7,43-7,97 (m, 10H);
5,2 (q, 2H, $J_1=8Hz$, $J_2=2Hz$)

3. Meso-2,3-Dibenzamidobernsteinsäuredimethylester (7)

5 wird in eine ätherische Lösung von überschüssigem Diazomethan eingetragen. Die Reaktion wird durch Zugabe von etwa 5% Methanol katalysiert. Der nach dem Eindampfen verbleibende weiße Rückstand ist für weitere Umsetzungen ausreichend rein; Ausbeute quantitativ.

Zur Anfertigung der Analysen wurde aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute 78%, farblose Kristalle, Schmp. 187°.

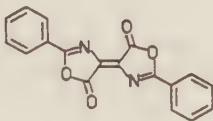
$C_{20}H_{20}N_2O_6$ Ber.: C 62,49 H 5,24 N 7,29 (384,39)
Gef.: C 62,50 H 5,20 N 7,42 (384 ms)

UV: 234 nm

IR: 3340, 1740, 1640, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 8,93 (q, 2H, D_2O); 7,47-7,97 (m, 10H); 5,23
(q, 2H, $J_1=8Hz$, $J_2=2Hz$); 3,63 (s, 6H)

4. Bi-(2-phenyl-5-oxo-1,3-oxazolin-4-yliden) (2)
(Hippurorubrin)



a) 20g 5 werden 2 Stunden in etwa 200 ml Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Thionylchlorid möglichst weitgehend abgedampft. Der verbleibende rote Rückstand wird zweimal je 1 Stunde mit Dioxan ausgekocht. Das dabei erhaltene 2 ist für alle weiteren Umsetzungen ausreichend rein; Ausbeute 90%.

Zur Anfertigung der Analysen wurde aus Diphenyläther umkristallisiert; Ausbeute 50%, rote Kristalle, Schmp. 305-8° (Zers.).

b) Zu einer Mischung aus 20 ml absolutem Dioxan und 10 ml Thionylchlorid gibt man 1,61g (0,01 mol) 2-Phenyl-4H-1,3-oxazolinon-5 und erhitzt 24 Stunden unter Rückfluß. Aufarbeitung wie bei a); Ausbeute 31%.

c) 1g 8 wird in 10 ml Thionylchlorid zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann wie bei a) aufgearbeitet; Ausbeute 82%.

d) 712 mg 5 oder 676 mg 8 (2mmol) werden in 20 ml absolutem Diglyme mit 1,248g PCl_5 (6 mmol) 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der ausfallende rote Niederschlag wird abgesaugt und wie bei a) mit Dioxan gereinigt; Ausbeute 45%.

e) 2,14g (6 mmol) 5 werden in 20 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 10 Tropfen konz. H_2SO_4 eine Stunde bei 100° erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und wie bei a) mit Dioxan gereinigt; Ausbeute 21%.

f) 0,5g 21 werden in 10 ml Thionylchlorid 30 Minuten unter

Rückfluß erhitzt und dann wie bei a) aufgearbeitet. Ausbeute 85%.

g) 0,7g (2 mmol) 21 und 0,85g (4 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid werden in abs. Dioxan 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann wie bei d) aufgearbeitet; Ausbeute 93%.

h) 0,5g 21 werden in 10 ml Acetanhydrid 1 Stunde auf 100° erhitzt. Aufarbeitung wie bei d); Ausbeute 74%.

i) Zu einer Mischung von 20 ml abs. Dioxan und 10 ml Thionylchlorid gibt man 1g 7 und erhitzt 20 Stunden unter schwachem Rückfluß. Aufarbeitung entsprechend a); Ausbeute 15% eines Gemisches aus 2 und 3.

UV: 214, 262, 377, 400, 425, 450 nm

k) 1g 7 wird in 20 ml abs. Dioxan mit 2g PCl₅ 20 Stunden unter schwachem Rückfluß erhitzt und anschließend entsprechend d) aufgearbeitet; Ausbeute 9% eines Gemisches aus 2 und 3.

C₁₈H₁₀N₂O₄ Ber.: C 67,93 H 3,17 N 8,80 (318,30)
Gef.: C 66,85 H 3,23 N 8,55 (318 ms)

UV: 212, 260, 425, 450 nm

IR: 1850, 1790, 1740, 1600, 1580, 1560 cm⁻¹

MS: (m/e): 318 (M⁺, 45%); 105 (100%); 77 (72%)

Kristallographische Daten:

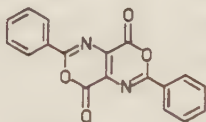
Kristallsystem: Triklin, Raumgruppe P $\bar{1}$

Gitterkonstanten der Elementarzelle:

a = 8,636 Å b = 7,813 Å c = 5,545 Å

α = 100,578° β = 100,326° γ = 101,809°

5. 2,6-Diphenyl-(1,3-oxazino[5,4-d]1,3-oxazin)-4,8-dion (3)
(Hippuroflavin)



a) 15g 7 werden 5 Stunden in etwa 100 ml Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Thionylchlorid möglichst weitgehend abgedampft. Der verbleibende intensiv gelbe Rückstand wird zweimal je 1 Stunde mit Dioxan ausgekocht. Dabei erhält man ein 3, das für weitere Umsetzungen ausreichend rein ist; Ausbeute 52%.

Zur Anfertigung der Analysen wurde 3 aus Diphenyläther umkristallisiert; Ausbeute 31%, gelbe Kristalle, Zers. über 310°.

b) 0,5g 16 werden mit 10 ml Thionylchlorid 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird analog a) aufgearbeitet; Ausbeute 22%.

c) 0,5g 30 werden mit 10 ml Thionylchlorid wie bei b) behandelt; Ausbeute 8%.

d) 0,1g 38 werden mit 5 ml Thionylchlorid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann wie bei b) aufgearbeitet; Ausbeute 79%.

e) 0,1g 38 werden mit 5 ml Acetanhydrid 2 Stunden auf 120° erhitzt. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und wie bei a) mit Dioxan gereinigt; Ausbeute 77%.

f) 0,1g 17 werden mit 5 ml Thionylchlorid wie bei b) behandelt; Ausbeute 28%.

g) 0,5g 39 werden mit 10 ml Thionylchlorid wie bei b) behandelt; Ausbeute 24%.

Werden die bei der Reinigung anfallenden Dioxanlösungen eingedampft und der verbleibende Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert, erhält man 17 in einer Ausbeute von 14%.

h) 0,5g 2 werden in 50 ml wasserfreier Essigsäure 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der dabei entstehende gelbe, unlösliche Rückstand wird isoliert und nochmal 15 Minuten in siedender, wasserfreier Essigsäure erhitzt; Ausbeute 41%. (Prüfung auf Abwesenheit von 2 mittels UV-Spektrum immer erforderlich!)

$C_{18}H_{10}N_2O_4$ Ber.: C 67,93 H 3,17 N 8,80 (318,30)

Gef.: C 67,85 H 3,33 N 8,88 (318 ms)

UV: 215, 262, 377, 400 nm

IR: 1760, 1600, 1590, 1560 cm^{-1}

MS (m/e): 318 (M^+ , 80%); 105 (100%); 77 (100%)

Kristallographische Daten:

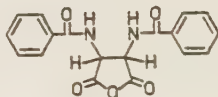
Kristallsystem: Triklin, Raumgruppe $P \bar{1}$

Gitterkonstanten der Elementarzelle:

$a = 8,269 \text{ \AA}$ $b = 7,874 \text{ \AA}$ $c = 5,694 \text{ \AA}$

$\alpha = 102,373^\circ$ $\beta = 101,568^\circ$ $\gamma = 98,737^\circ$

6. 2,3-Dibenzamidobornsteinsäureanhydrid (8)



A) Meso-Verbindung:

2g 5, umkristallisiert aus 50%iger Essigsäure, werden in 20 ml Acetanhydrid 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach

saugt man den weißen Niederschlag ab, wäscht mit wenig Dioxan nach und kristallisiert aus Dioxan um. Ausbeute 72%, farblose Kristalle, Schmp. 224-6° (Zers.).

$C_{18}H_{14}N_2O_5$ Ber.: C 63,90 H 4,17 N 8,28 (338,32)

Gef.: C 63,84 H 4,07 N 8,32 (338 ms)

UV: 225 nm

IR: 3280, 1875, 1790, 1640, 1600, 1580, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 9,13 (q, 2H, D_2O); 7,4-7,9 (m, 10H); 5,29 (q, 2H)

B) Racemat:

Man rührt 5 in der 10-fachen Menge Acetanhydrid mindestens 10 Tage bei Raumtemperatur. Aufarbeitung wie bei A). Rekristallisation aus Dioxan; Ausbeute 43%, farblose Kristalle, Schmp. 222-24° (Zers.).

NMR (DMSO- D_6): δ 9,63 (q, 2H, D_2O langsam!); 7,5-8,01 (m, 10H); 5,0 (q, 2H)

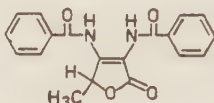
C) Meso-/D,L-Gemisch:

Die nachfolgend aufgeführten Arbeitsvorschriften ergeben Gemische von meso- und D,L-8 mit wechselnder Zusammensetzung.

a) 2g 5 werden in 20 ml Acetanhydrid auf 100° erhitzt, bis sich ein dichter, etwas gelblicher Niederschlag gebildet hat (durchschnittliche Dauer etwa 12 Minuten). Die Fällung wird isoliert, mit wenig Dioxan gewaschen und aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute 43%, Schmp. 213-15°.

b) 2g 5 werden mit 20 ml Thionylchlorid 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt, dann das Thionylchlorid rasch möglichst weitgehend abgedampft und der gelbliche Rückstand aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute 27%.

7. 3,4-Dibenzamido-5-methyl-5H-furan-2-on (9)



a) 2g 5 werden mit 30 ml Acetanhydrid 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Acetanhydrid wird abgedampft und der braune, zähflüssige Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 77%, gelbe Kristalle, Schmp. 195°.

b) 1g 8 wird mit 20 ml Acetanhydrid 50 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung entsprechend a); Ausbeute 44%.

$C_{19}H_{14}N_2O_4$ Ber.: C 67,85 H 4,80 N 8,33 (336,35)
 Gef.: C 67,97 H 4,74 N 8,32 (336 ms)

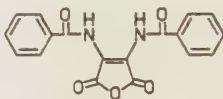
UV: 230, 308 nm

IR: 3325, 1740, 1730, 1700, 1670, 1650, 1605,
 1585, 1530 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 12,05 (s, 2H, D_2O langsam); 7,5-8,18 (m, 10H);
 6,15 (q, 1H, $J = 6Hz$); 1,67 (d, 3H, $J = 6Hz$)

MS: 336 (70%, M^+); 293 (22%); 275 (65%); 232 (95%);
 222 (25%); 137 (22%); 105 (100%); 77 (100%)
 43 (60%).

8. 2,3-Dibenzamidomaleinsäureanhydrid (13)



a) 12,8g (0,04 mol) 2 werden in 100 ml siedendem Dioxan suspendiert. Dazu gibt man tropfenweise während etwa 2,5 Stunden

0,1N-NaOH, bis eine gelbe Lösung entstanden ist (max. Laugenverbrauch dabei 100 ml entsprechend 0,01 mol NaOH). Die noch heiße Lösung wird filtriert und auf 1/5 des Volumens eingedampft. Nach Zugabe von 100 ml Wasser säuert man mit 3N-HCl an, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet das Rohprodukt; Ausbeute 92%. Nach Reinigung mit Aktivkohle wird das Rohprodukt aus Dioxan umkristallisiert. Farbloses, elektrostatisches Pulver, Ausbeute 61%, Schmp. 255-7°.

b) 2g 5 werden in 20 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 20 Tropfen konz. H_2SO_4 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der dabei entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Dioxan gewaschen und nach Reinigung mit Aktivkohle aus Dioxan umkristallisiert. Ausbeute 28%. Als Nebenprodukt wird wenig 2 erhalten.

c) Zu 0,336g (1 mmol) 38, die in 20 ml Dioxan suspendiert wurden, gibt man innerhalb von 3 Stunden in der Siedehitze tropfenweise 10 ml 0,1N-NaOH (1 mmol). Die noch heiße Lösung wird dann entsprechend a) aufgearbeitet; Ausbeute 49%.

$C_{18}H_{12}N_2O_5$ Ber.: C 64,29 H 3,60 N 8,33 (336,30)
Gef.: C 64,38 H 3,66 N 8,33 (336 ms)

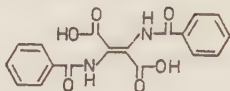
UV: 222, 335 nm

IR: 3240, 3025, 1890, 1845, 1780, 1670, 1610,
1590, 1550, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 11,07 (s, 2H); 7,47-8,0 (m, 10H)

MS: 336 (6%, M^+), 318 (2%); 292 (70%); 105 (100%);
77 (92%).

9. 2,3-Dibenzamidofumarsäure (21)



a) 6,4g (0,02 mol) 2 werden in 200 ml Wasser unter Zusatz von 1,68g (0,042 mol) NaOH 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Die filtrierte Lösung wird mit 3N-HCl angesäuert, der ausfallende Niederschlag abgesaugt und mit Wasser und Äthanol nachgewaschen. Das Rohprodukt ist für weitere Umsetzungen ausreichend rein; Ausbeute 89%.

Analysenreines 21 erhält man durch Umkristallisieren aus 50%iger Essigsäure, Ausbeute 57%, farblose Kristalle, Schmp. 202-4° (Zers.).

b) 6,4g (0,02 mol) 3 werden entsprechend a) 4 Stunden in der Siedehitze hydrolysiert. Rohausbeute 74%.

$C_{18}H_{14}N_2O_6$	Ber.: C 61,02 H 3,98 N 7,91 (354,32)
	Gef.: C 61,03 H 4,00 N 8,00 (354 ms)

UV: 225, 290 nm

IR: 3380, 2995 breit (2500-3000), 1715, 1630, 1600, 1580, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,57 (s, 2H, D_2O); 7,52-8,03 (m, 10H)

10. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredimethylester (16)

a) In 50 ml abs. Methanol werden 0,28g (0,01 mol) Natrium gelöst. Dazu gibt man 3,18g (0,01 mol) 2 oder 3, rührt bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Lösung, neutralisiert mit 3N-HCl und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst, mit Wasser gewaschen, die Chloroformphase abtrennt, über $CaCl_2$ getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft.

Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute 55%, farblose Kristalle, Schmp. 201-203°.

b) 1g 2 wird in 30 ml Methanol suspendiert und mit 10 Tropfen 3N-NaOH versetzt. Man rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur und arbeitet die Lösung entsprechend a) auf; Ausbeute 75%.

c) 1g 21 wird in überschüssige ätherische Diazomethanlösung eingetragen, der Abdampfrückstand aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute nahezu quantitativ.

$C_{20}H_{18}N_2O_6$ Ber.: C 62,82 H 4,74 N 7,33 (382,37)

Gef.: C 62,76 H 4,68 N 7,41 (382 ms)

UV ($CHCl_3$): 241, 298 nm

IR: 3300, 1735, 1690, 1640, 1605, 1580, 1520 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 9,62 (s, 2H, D_2O); 7,47-8,07 (m, 10H);

4,02 (s, 6H)

(DMSO- D_6): δ 10,50 (s, 2H, D_2O); 7,53-8,01 (m, 10H);

3,75 (s, 6H)

11. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredi-tert.-butylester (22)

0,2g (5 mmol) Kalium werden in 20 ml trockenem tert. Butanol aufgelöst, 0,79g (25 mmol) 2 dazugegeben und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Äther nachgewaschen und seine wäßrige Lösung mit 3N-HCl angesäuert. Man isoliert den Niederschlag, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert das getrocknete Rohprodukt aus Methanol um; Ausbeute 46%, farblose Kristalle, Schmp. 193-5°.

$C_{26}H_{30}N_2O_6$ Ber.: C 66,94 H 6,48 N 6,00 (466,54)

Gef.: C 67,00 H 6,38 N 6,09 (466 ms)

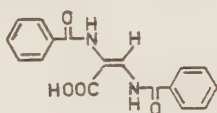
UV: 228, 294 nm

IR: 3400, 1700 (Schulter), 1680, 1605, 1585,
1505 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,35 (s, 2H, D_2O); 7,52-8,03 (m, 10H);
1,42 (s, 18H);

(CDCl_3): δ 9,53 (s, 2H, D_2O); 7,43-7,97 (m, 10H);
1,50 (s, 18H).

12. E-2,3-Dibenzamidoacrylsäure (23)



a) Zu 3,54g (0,01 mol) 21 in etwa 100 ml siedendem Dioxan werden während 1 Stunde alle 10 Minuten 10 ml 0,1N-NaOH zugegeben (Gesamtverbrauch 100 ml 0,1N-NaOH entsprechend 0,01 mol). Dann erhitzt man noch weitere 15 Stunden unter Rückfluß, dampft die klare Lösung auf 1/5 ihres Volumens ein und gibt etwa 50 ml heißes Wasser zu. Nach dem Abkühlen wird mit 3N-HCl angesäuert. Das getrocknete Rohprodukt (Ausbeute 81%) wird nach der Reinigung mit Aktivkohle aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute 42%, farblose Kristalle, elektrostatisch, Schmp. 224-6°.

b) 1,0g (3 mmol) 13 werden in 30 ml 0,1N-NaOH 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach läßt man die gelbe Lösung abkühlen und säuert mit 3N-HCl an. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen, getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute 36%.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ Ber.: C 65,80 H 4,55 N 9,03 (310,31)
Gef.: C 65,82 H 4,60 N 9,04 (310 ms)

UV: 225, 300 nm

IR: 3350, 3200-2300, 1690, 1630, 1580, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 11,27 (d, 1H, $J = 11\text{Hz}$, D_2O); 9,50 (s, 1H, D_2O); 7,48-8,03 (m, 11H); Vinylproton nach D_2O : 7,97 (s).

13. E-2,3-Dibenzamidoacrylsäuredimethylester (24)

Herstellung aus 23 analog 26. Ausbeute nahezu quantitativ, farblose Kristallnadeln, Schmp. 154-6° (aus Essigester).

$C_{18}H_{16}N_2O_4$ Ber.: C 66,66 H 4,97 N 8,63 (324,34)
Gef.: C 66,49 H 4,96 N 8,64 (324 ms)

UV ($CHCl_3$): 241, 286 (Schulter), 315 nm

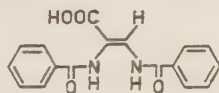
IR: 3300, 1695, 1655, 1625, 1605, 1585, 1540, 1510 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 11,23 (d, 1H, $J = 11\text{Hz}$, D_2O); 8,63 (d, 1H, nach D_2O : s); 7,43-8,07 (m, 11H); 3,93 (s, 3H).

(DMSO- D_6): δ 11,05 (d, 1H, $J = 11\text{Hz}$, D_2O); 9,67 (s, 1H, D_2O); 7,55-8,05 (m, 11H); 3,83 (s, 3H); Vinylproton nach D_2O : 7,97.

(CF_3COOD): δ 8,78 (s, 1H); 8,45 (d, 1H, $J = 11\text{Hz}$); 8,36 (d, 1H, $J = 11\text{Hz}$); 7,60-8,06 (m, 10H); 4,11 (s, 3H).

14. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäure (25)



a) Zu 8g (0,025 mol) 2 in etwa 250 ml siedendem Dioxan werden während 1,5 Stunden alle 10 Minuten 20 Tropfen 3N-NaOH zugegeben (Gesamtverbrauch 10 ml 3N-NaOH entsprechend 0,03 mol).

Dann wird noch 1 Stunde weiter unter Rückfluß erhitzt, die noch heiße Lösung filtriert und auf 1/5 des Volumens eingedampft. Nach Zugabe von etwa 100 ml Wasser wird der Abdampfrückstand unter Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen mit 3N-HCl angesäuert. Das getrocknete Rohprodukt (Ausbeute 92%) wird nach der Reinigung mit Aktivkohle aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute 67%, farblose Kristalle, elektrostatisch, Schmp. 252-54°.

b) 1,0g (3 mmol) 13 werden in 50 ml siedendem Dioxan analog a) behandelt. Zugabe der Lauge alle 20 Minuten 10 Tropfen, Gesamtverbrauch 1,5 ml 3N-NaOH (entsprechend 4,5 mmol). Reaktionsdauer 20 Stunden. Ausbeute 58%.

$C_{17}H_{14}N_2O_4$ Ber.: C 65,80 H 4,55 N 9,03 (310,31)

Gef.: C 65,56 H 4,46 N 8,89 (310 ms)

UV: 235, 280, 312 nm

IR: 3320, 3100-2200, 1705, 1680, 1645, 1600,
1585, 1540, 1515 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,83 (d, 1H, J = 11Hz, D_2O); 9,4 (s, 1H, D_2O);
7,5-8,08 (m, 11H); Vinylproton (nach D_2O): 8,0.

15. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäuredimethylester (26)

25 wird in eine getrocknete ätherische Diazomethanlösung, der etwa 30% abs. Dioxan zugefügt wurde, eingetragen und bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt. Der Abdampfrückstand wird aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute 74%, farblose Kristalle, Schmp. 178-9°.

$C_{18}H_{16}N_2O_4$ Ber.: C 66,66 H 4,97 N 8,63 (324,34)

Gef.: C 66,56 H 4,81 N 8,55 (324 ms)

UV ($CHCl_3$): 243, 280-290 (Schulter), 320 nm

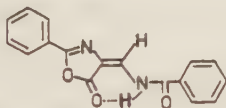
IR: 3310, 1705, 1665, 1630, 1600, 1580, 1545,
1510 cm^{-1}

NMR (CDCl₃): δ 11,73 (d, 1H, J = 11Hz, D₂O); 8,55 (s, 1H, D₂O); 7,45-8,55 (m, 11H); 3,87 (s, 3H); Vinylproton (nach D₂O): 8,14 (s).

(DMSO-D₆): δ 11,05 (d, 1H, J = 11Hz, D₂O); 9,47 (s, 1H, D₂O); 7,56-8,11 (m, 11H); 3,60 (s, 3H); Vinylproton (nach D₂O): 8,03 (s).

(CF₃COOD): δ 8,83 (s, 1H); 8,43 (d, 1H, J = 11Hz); 7,53-8,0 (m, 11H); 4,06 (s, 3H).

16. E-4-Benzamidomethylen-2-phenyl-1,3-oxazolin-5-on (27)



a) Zu einer Lösung von 1,24g (4 mmol) 23 in 50 ml THF gibt man 0,85g (4 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird vom Niederschlag abfiltriert, die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute 53%, gelbe Kristalle, Schmp. 182-5°.

b) 1,24g (4 mmol) 23 oder 25 werden in 50 ml Acetanhydrid 1 Stunde auf 120° erhitzt. Danach wird unter Vakuum zur Trockne eingedampft und der zähflüssige Rückstand aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute 46%.

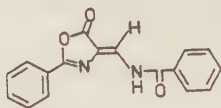
C₁₇H₁₂N₂O₃ Ber.: C 69,86 H 4,14 N 9,58 (292,29)
Gef.: C 69,93 H 4,16 N 9,58 (292 ms)

UV (CHCl₃): 250, 355 nm

IR: 3350, 1755, 1740, 1705, 1655, 1600, 1580, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 10,65 (d, 1H, J = 11Hz, D₂O); 8,37 (d, 1H, J = 11Hz); 7,47-8,17 (m, 10H).

17. Z-4-Benzamidomethylen-2-phenyl-1,3-oxazolin-5-on (28)



a) Herstellung entsprechend 27 nach Vorschrift 16a aus 1,24g (4 mmol) 25; Ausbeute 69%, gelbe Kristalle, Schmp. 158-9° (aus Essigester).

b) 37 wird in eine wasserfreie ätherische Diazomethanolösung eingetragen und kurz bei Raumtemperatur gerührt. Der Abdampfrückstand besteht aus reinem 28, Ausbeute quantitativ.

c) Auf 0,62g (2 mmol) 27 in 20 ml abs. Dioxan läßt man 10 ml Acetanhydrid 5 Tage lang unter Lichtausschluß einwirken. Der Abdampfrückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 12%.

$C_{17}H_{12}N_2O_3$ Ber.: C 69,86 H 4,14 N 9,58 (292,29)

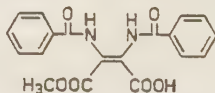
Gef.: C 70,03 H 4,23 N 9,49 (292 ms)

UV ($CHCl_3$): 250, 355 nm

IR: 3340, 1850, 1800, 1740, 1710, 1690, 1665, 1600, 1585, 1505 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 9,25 (d, 1H, $J = 11$ Hz, D_2O); 7,43-8,23 (m, 11H); Vinylproton nach D_2O : 8,13.

18. 2,3-Dibenzamidomaleinsäuremonomethylester (29)



Zu einer Lösung von 0,12g (5 mmol) Natrium in 20 ml abs.

Methanol gibt man 1,68g (5 mmol) 13 und rührt bei Raumtemperatur so lange, bis eine klare Lösung entstanden ist. Man gibt dann etwa 1g trockenen sauren Ionenaustauscher (Lewasorb^R AC 10/H Bayer) und etwas Aktivkohle zu, filtriert und dampft das Methanol unter Vakuum bei Raumtemperatur vollständig ab. Der feste, gelbliche Rückstand wird aus trockenem Essigester durch Zugabe von Petroläther kristallisiert; Ausbeute 82%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 263-5°.

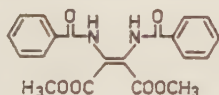
C₁, H₁₆ N₂ O₆ Ber.: C 61,95 H 4,38 N 7,60 (368,35)
 Gef.: C 61,60 H 4,49 N 7,71

UV: 225 nm

IR: 3450, 3280, 1650, 1615, 1585, 1520 cm⁻¹

MS: 336 (M⁺, 34%); 292 (23%); 267 (14%); 105 (100%); 77 (95%); 51 (38%).

19. 2,3-Dibenzamidomaleinsäuredimethylester (30)



29 wird in eine getrocknete ätherische Diazomethanolösung eingetragen und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Abdampfrückstand wird aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute nahezu quantitativ, farblose Kristalle, Schmp. 204-6°.

C₂₀H₁₈N₂O₆ Ber.: C 62,82 H 4,74 N 7,33 (382,37)
 Gef.: C 62,92 H 4,71 N 7,21 (382 ms)

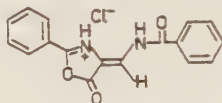
UV (CHCl₃): 241, 305 nm

IR: 3400, 3350, 1730, 1675, 1630, 1605, 1585, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 9,52 (s, 2H, D₂O); 7,47-8,10 (m, 10H); 3,93 (s, 6H).

(DMSO- D_6): δ 10,18 (s, 2H, D_2O); 7,5-8,1 (m, 10H);
3,73 (s, 6H).

20. Z-4-Benzamidomethylen-4,5-dihydro-5-oxo-2-phenyl-3H⁺,
1,3-oxazolium-chlorid (37)



a) 1,24g (4 mmol) 23 oder 25 werden in 30 ml Thionylchlorid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die gelbe Lösung wird bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus wasserfreiem Essigester umkristallisiert; Ausbeute 63%, gelbe Kristalle, Schmp. 178°.

b) 0,88g (3 mmol) 27 werden in 30 ml Thionylchlorid 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und entsprechend a) aufgearbeitet. Ausbeute 28%.

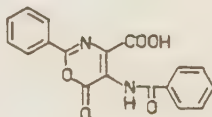
$C_{17}H_{14}ClN_2O_3$ Ber.: C 62,11 H 3,98 N 8,52 Cl 10,78 (328,75)
Gef.: C 62,02 H 4,14 N 8,38 Cl 10,66

UV:($CHCl_3$): 250, 355 nm

IR: 3100-3350, 2140-2320, 1840, 1800, 1780, 1725,
1650, 1605, 1580, 1525 cm^{-1}

MS: 292 (M^+ , 21%); 105 (100%); 77 (82%); 52 (39%).

21. 5-Benzamido-6-oxo-2-phenyl-6H-1,3-oxazin-4-carbon-
säure (38)



Zu 3,18g (0,01 mol) 3 in 150 ml Dioxan gibt man innerhalb von 4 Stunden tropfenweise 100 ml 0,1N-NaOH (0,01 mol), wobei zum Sieden erhitzt wird. Das noch heiße Gemisch wird vom nicht umgesetzten 3 abfiltriert und auf 1/5 seines Volumens eingengt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser säuert man mit 3N-HCl an, saugt den gelblichen Niederschlag ab und wäscht mit Wasser nach. Aus dem Filtrat kann durch Einengen 13 als Nebenprodukt mit 32% Rohausbeute isoliert werden. Das getrocknete, rohe 38 wird aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute 43%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 238-40° (Zers.).

$C_{18}H_{12}N_2O_5$ Ber.: C 64,29 H 3,60 N 8,33 (336,30)
Gef.: C 64,09 H 3,55 N 8,47 (336 ms)

UV: 246, 343 nm

IR: 3350, 3250-2450, 1750, 1700, 1660, 1620,
1600, 1570, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,18 (s, 1H, D_2O); 7,53-8,27 (m, 10H).

22. 5-Benzamido-6-oxo-2-phenyl-6H-1,3-oxazin-4-carbonsäuremethylester (17)

38 wird in eine getrocknete ätherische Diazomethanolösung eingetragen und etwa 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Abdampfückstand wird aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute 86%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 196-7°.

$C_{19}H_{14}N_2O_5$ Ber.: C 65,14 H 4,03 N 8,00 (350,33)
Gef.: C 65,17 H 4,10 N 7,95 (350 ms)

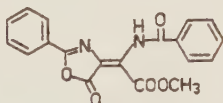
UV: 217, 248, 345 nm

UV in $CHCl_3$: 267, 346 nm

IR: 3330, 1740, 1690, 1625, 1610, 1590, 1570,
1510 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 8,67 (s, 1H, D_2O); 7,50-8,37 (m, 10H); 3,98 (s, 3H).

23. (2-Phenyl-1,3-oxazolin-5-on-4-yliden)-hippursäure-
methylester (39)



1,1g (3 mmol) 29 werden zusammen mit 0,62g (3 mmol) N,N'-Di-cyclohexylcarbodiimid in abs. THF. 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert den Niederschlag ab, dampft das Filtrat zur Trockne ein und kristallisiert den gelben Rückstand mehrmals aus Essigester um; Ausbeute 37%, gelbe Kristallnadeln, Schmp. 149-51°.

C₁₉H₁₄N₂O₅ Ber.: C 65,14 H 4,03 N 8,00 (350,33)
Gef.: C 64,84 H 3,98 N 7,92 (350 ms)

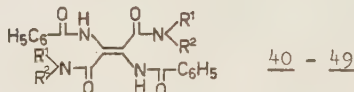
UV (Dioxan): 215, 250, 357 nm

UV (CDCl₃): 263, 360 nm

IR: 3320, 1795, 1740, 1690, 1660, 1600, 1590,
1520 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 10,67 (s, 1H, D₂O); 7,45-8,17 (m, 10H);
4,12 (s, 3H).

24. 2,3-Dibenzamidofumarsäurediamid (40)



40 - 49

1,0g (3,1 mmol) 2 (bzw. 3) werden mit 2,4g Ammoniumacetat in 50 ml Eisessig 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der leicht hellrote Niederschlag abgesaugt und mit weiteren 2,4g Ammoniumacetat in Eisessig 1 Stunde unter

Rückfluß erhitzt. Der dabei entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und mit siedendem Dioxan digeriert; Ausbeute 73% (bzw. 55%), farbloses, elektrostatisches Pulver, Schmp. 275-7° (Zers.).

$C_{18}H_{16}N_4O_4$ Ber.: C 61,36 H 4,58 N 15,90 (352,36)
Gef.: C 60,71 H 4,65 N 15,91 (352 ms)
IR: 3360, 3170, 1670, 1640, 1610, 1600, 1580,
1515 cm^{-1} .
MS: 352 (M^+ , 2%); 335 (34%); 318 (16%); 308 (35%);
291 (32%); 231 (40%); 187 (32%); 105 (100%);
77 (56%).

25. 2,3-Dibenzamidofumarsäure-N,N'-dimethyl-diamid (41)

Herstellung entsprechend 40 aus lg 2 (bzw. 3) und überschüssiger 35%iger wäßriger Methylaminlösung. Ausbeute 51% (bzw. 39%), farbloses, elektrostatisches Pulver, Schmp. 260-3° (Zers.).

$C_{20}H_{20}N_4O_4$ Ber.: C 63,15 H 5,30 N 14,73 (380,41)
Gef.: C 62,85 H 5,33 N 14,69 (380 ms)
IR: 3320, 3220, 1660, 1600, 1580, 1550, 1515 cm^{-1}
MS: 380 (6%, M^+); 349 (38%); 340 (16%); 322 (32%);
259 (15%); 105 (100%); 77 (88%); 73 (64%);
43 (74%).

26. 2,3-Dibenzamidofumarsäure-N,N'-diäthyl-diamid (42)

Herstellung entsprechend 40 aus lg 2 (bzw. 3) und überschüssiger 70%iger wäßriger Äthylaminlösung. Reaktionsdauer jeweils 1 Stunde. Ausbeute 55% (bzw. 46%), farbloses, elektrostatisches Pulver, Schmp. 261-3° (Zers.).

$C_{22}H_{24}N_4O_4$ Ber.: C 64,69 H 5,92 N 13,72 (408,47)
Gef.: C 64,05 H 5,70 N 13,47 (408 ms)
UV: 230, 295 nm
IR: 3310, 3210, 1660, 1640, 1580, 1570, 1545,
1510 cm^{-1}
MS: 408 (M^+ , 18%); 363 (39%); 336 (56%); 105
(100%); 77 (89%).

27. 2,3-Dibenzamidofumarsäure-N,N'-dibenzylldiamid (43)

Herstellung entsprechend 40 aus lg 2 (bzw. 3) und überschüssigem Benzylamin. Reaktionsdauer jeweils 1 Stunde. Ausbeute 41% (bzw. 32%), farbloses, elektrostatisches Pulver. Schmp. 262-4° (Zers.).

$C_{32}H_{28}N_2O_4$ Ber.: C 72,17 H 5,30 N 10,52 (532,61)
Gef.: C 72,04 H 5,02 N 10,69 (532 ms)
UV: 228, 296 nm
IR: 3320, 3250, 1660, 1640, 1580, 1550, 1505 cm^{-1}
MS: 532 (M^+ , 6%); 426 (30%); 399 (11%); 105 (100%);
77 (37%).

28. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredianilid (44)

Herstellung entsprechend 40 aus lg 2 (bzw. 3) und überschüssigem Anilin. Reaktionsdauer jeweils 1 Stunde. Ausbeute 67% (bzw. 52%), farbloses, elektrostatisches Pulver, Schmp. 286-90° (Zers.).

$C_{30}H_{24}N_4O_4$ Ber.: C 71,42 H 4,79 N 11,10 (504,55)
Gef.: C 71,22 H 4,70 N 11,08 (504 ms)
UV: 222, 320 nm

IR: 3300, 1670, 1640, 1620, 1605, 1585, 1545 cm^{-1}
MS: 504 (M^+ , 1%); 411 (37%); 290 (29%); 105 (100%);
93 (39%); 77 (58%).

29. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredipyrrolidid (45)

Zu einer Suspension von 0,96g (3 mmol) 2 (bzw. 3) in 20 ml Dioxan gibt man bei Raumtemperatur 0,6g (etwa 8 mmol) Pyrrolidin. Innerhalb von 10 Minuten (bzw. 20 Minuten) entsteht eine Lösung, die zur Trockne eingedampft wird. Den Rückstand kristallisiert man aus Methanol um; Ausbeute 38% (bzw. 33%), farblose Kristalle, Schmp. 262-8° (Zers.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ Ber.: C 67,81 H 6,13 N 12,17 (460,54)
Gef.: C 67,88 H 5,96 N 12,06 (460 ms)

UV: 230, 295 nm

IR: 3200 breit, 1660, 1615, 1580, 1530 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 11,57 (s, 2H, D_2O); 7,15-8,02 (m, 10H); 3,68 (breites s, 8H); 1,88 (breites s, 8H).

30. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredipiperidid (46)

Herstellung entsprechend 45 aus 0,96g (3 mmol) 2 (bzw. 3) und 0,7g (etwa 8 mmol) Piperidin. Reaktionsdauer 15 (bzw. 20) Minuten. Ausbeute 67% (bzw. 43%), farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 224-6° (Zers.).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ Ber.: C 68,83 H 6,60 N 11,47 (488,59)
Gef.: C 68,79 H 6,28 N 11,41 (488 ms)

UV: 223, 278 (Schulter) nm

IR: 3240, 3180, 2930, 2840, 1675, 1630, 1600,
1580, 1515 cm^{-1}

NMR (CDCl₃): δ 9,53 (s, 2H, D₂O); 7,33-8,0 (m, 10H); 3,60 (breites s, 8H); 1,60 (breites s, 12H).

31. 2,3-Dibenzamidofumarsäuredimorpholid (47)

Herstellung entsprechend 45 aus 0,96g (3 mmol) 2 (bzw. 3) und 0,7g (8 mmol) Morpholin. Reaktionsdauer 5 (bzw. 15) Minuten. Ausbeute 46% (bzw. 17%), farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 262-7° (Zers.).

C₂₆H₂₈N₄O₆ Ber.: C 63,40 H 5,73 N 11,38 (492,54)
Gef.: C 63,30 H 5,30 N 11,19 (492 ms)

UV: 233, 297 nm

IR: 3190, 2970, 2920, 2850, 1660, 1620, 1585,
1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 11,27 (s, 2H, D₂O); 7,17-8,0 (m, 10H);
3,77 (breites s, 16H).

32. 2,3-Dibenzamidofumarsäure-N,N'-tetramethyl-diamid (48)

Herstellung entsprechend 45 aus 0,96g (3 mmol) 2 (bzw. 3) und 40%iger wäßriger Dimethylaminlösung im Überschuß. Reaktionsdauer 5 (bzw. 15) Minuten; Ausbeute 56% (bzw. 18%), farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 260-5° (Zers.).

C₂₂H₂₄N₄O₄ Ber.: C 64,69 H 5,92 N 13,72 (408,47)
Gef.: C 64,28 H 5,82 N 14,17 (408 ms)

UV: 227, 295 nm

IR: 2120-3200, 1660, 1625, 1580, 1525 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 11,43 (s, 2H, D₂O); 7,17-8,03 (m, 10H);
3,23 (s, 6H); 3,13 (s, 6H).

33. 2,5-Dibenzamido-fumarsäure-N,N'-dimethyl-dianilid (49)

Herstellung entsprechend 45 aus 0,96g (3 mmol) 2 (bzw. 3) und 0,86g (8 mmol) N-Methylanilin. Reaktionsdauer 15 (bzw. 30) Minuten bei Siedetemperatur. Ausbeute 41% (bzw. 12%), farblose Kristalle aus Essigester, Schmp. 265-7° (Zers.).

$C_{22}H_{28}N_4O_4$ Ber.: C 72,17 H 5,30 N 10,52 (532,61)

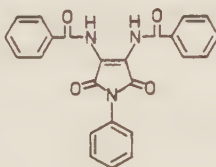
Gef.: C 72,06 H 5,21 N 10,35 (532 ms)

UV: 227, 265 (Schulter), 308 nm

IR: 3210, 3180, 3060, 1665, 1630, 1595, 1530 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 11,03 (breites s, 2H, D_2O); 7,20 (breites s, 20H); 3,07-3,70 (m, 6H).

34. 3,4-Dibenzamido-1-phenyl-pyrrol-2,5-dion (50)



a) Zu einer Mischung von 30 ml Essigsäure und 0,38g (4 mmol) Anilin gibt man 1,0g (3 mmol) 13 und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß. Aus der etwas eingeeengten Lösung erhält man beim Abkühlen gelbe Kristalle, Ausbeute 88% aus Äthanol oder Essigsäure, Schmp. 244-6°.

b) 50 kann bei der Herstellung von 44 als Nebenprodukt in Ausbeuten bis zu 11% aus den eingeeengten Essigsäurefiltraten isoliert werden.

c) 1g 2 (oder 3) werden in 20 ml Anilin 2 Stunden zum schwachen Sieden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit

3N-HCl angesäuert und der entstehende Niederschlag isoliert.
Ausbeute 18%.

d) 1,1g (2 mmol) 44 werden entsprechend c) behandelt. Ausbeute 23%.

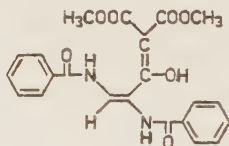
$C_{24}H_{17}N_3O_4$ Ber.: C 70,07 H 4,16 N 10,21 (411,42)
Gef.: C 70,03 H 4,14 N 10,29 (411 ms)

UV: 230, 263 (Schulter), 365 nm

IR: 3240, 3030, 1790, 1730, 1670, 1605, 1585,
1550, 1530, 1505 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,63 (s, 2H, D_2O); 7,47-8,05 (m, 15H)

35. E-3,4-Dibenzamido-2-hydroxi-1,3-butadien-1,1-dicarbon-
säuredimethylester (56)



Zu einer Lösung von 1,3g (0,03 mol) Kalium in 100 ml trockenem tert. Butanol gibt man 3,9g (0,03 mol) Malonsäuredimethylester und rührt bis zur Salzbildung. Nachdem unter kräftigem Rühren 4,8g (0,015 mol) 2 (bzw. 3) zugegeben wurden, erhitzt man 90 Minuten unter Rückfluß, saugt den Niederschlag noch heiß ab und wäscht mit Äther nach. Aus der wäßrigen, mit Aktivkohle gereinigten Lösung dieses Niederschlags fällt man das Rohprodukt durch Ansäuern mit 3N-HCl und kristallisiert aus Methanol um. Ausbeute 22% (bzw. 9%), gelbliche Kristalle, Schmp. 205-7° (Zers.), braune $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_{22}H_{20}N_2O_7$ Ber.: C 62,26 H 4,75 N 6,60 (424,42)
Gef.: C 62,21 H 4,70 N 6,67

UV: 235, 285, 320 (Schulter) nm

IR: 3320, 2900-3280, 2940, 1720, 1700, 1655, 1620, 1590, 1570 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 11,06 (d, 1H, D_2O); 10,16 (s, 1H, D_2O); 7,27-7,90 (m, 11H); 3,70 (breites s, 3H); 3,23 (breites s, 3H); Vinylproton nach D_2O : 7,63.

(Dioxan- D_8): δ 11,06 (d, 1H, D_2O); 10,31 (s, 1H, D_2O); 7,3-7,86 (m, 11H); 3,7 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); Vinylproton nach D_2O : 7,60.

MS: 406 (M^+ , 5%); 380 (9%); 292 (15%); 259 (15%); 215 (25%); 201 (33%); 184 (21%); 170 (18%); 121 (32%); 117 (55%); 105 (100%); 77 (82%); 51 (51%).

36. E-3,4-Dibenzamido-2-methoxy-1,3-butadien-1,1-dicarbon-
säuredimethylester (57)

56 wird in trockener ätherischer Diazomethanlösung 15 Minuten gerührt. Der Abdampfrückstand besteht aus reinem 60. Ausbeute quantitativ. Aus Essigester erhält man farblose Kristalle, Schmp. 162-5°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ Ber.: C 63,01 H 5,06 N 6,39 (438,44)
Gef.: C 62,67 H 5,05 N 6,40 (438 ms)

UV: 235, 282, 315 (Schulter) nm

IR: 3320, 3220, 1725, 1700, 1680, 1665, 1620, 1565 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 10,93 (d, 1H, D_2O); 10,40 (s, 1H, D_2O langsam); 7,33-7,95 (m, 11H); 3,83 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,30 (s, 3H).

37. E-3,4-Dibenzamido-2-äthoxi-1,3-butadien-1,1-dicarbon-
säuredimethylester (58)

Herstellung entsprechend 57 aus 56 und trockener ätherischer Diazoäthanlösung. Der Abdampfrückstand wird aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 71%, farblose Kristalle, Schmp. 158-60°.

C₂₄H₂₄N₂O₇ Ber.: C 63,71 H 5,35 N 6,19 (452,47)

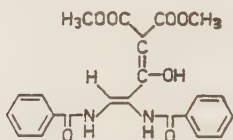
Gef.: C 63,66 H 5,17 N 6,20 (452 ms)

UV: 235, 282, 315 (Schulter) nm

IR: 3340, 3230, 1735, 1705, 1670, 1630, 1610 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 11,07 (d, 1H, D₂O langsam); 10,42 (s, 1H, D₂O langsam); 7,30-7,93 (m, 11H); 4,23 (q, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 1,33 (t, 3H).

38. Z-3,4-Dibenzamido-2-hydroxi-1,3-butadien-1,1-dicarbon-
säuredimethylester (59)



Die methanolische Mutterlauge von 56 wird mit Aktivkohle gereinigt und eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Äthanol um; Ausbeute 4%, gelbliche Kristalle, Schmp. 182-6° (Zers.), braune FeCl₃-Reaktion.

C₂₂H₂₀N₂O₇ Ber.: C 62,26 H 4,75 N 6,60 (424,42)

Gef.: C 62,49 H 4,87 N 6,66

UV: 235, 278, 305 (Schulter) nm

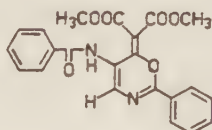
IR: 3420, 3300, 2300-3220, 1720, 1690, 1670, 1650, 1600, 1585, 1545.

NMR (DMSO- D_6): δ 12,33 (breites s, 1H, D_2O); 10,83 (d, 1H, D_2O);
9,73 (s, 1H, D_2O); 7,33-8,10 (m, 10H); 3,72 (s, 3H);
3,22 (s, 3H).

(Dioxan- D_8): δ 9,85 (s, 1H, D_2O); 9,28 (d, 1H, D_2O , $J = 11\text{Hz}$);
7,5-8,06 (m, 6H) Vinylproton nach D_2O : 7,93;
7,28 (s, 5H); 3,73 (s, 3H); 3,25 (s, 3H).

MS: 406 (M^+ , 4%); 292 (31%); 105 (100%); 101 (42%);
77 (58%); 59 (35%); 51 (32%).

39. (5-Benzamido-2-phenyl-1,3-oxazin-6-yliden)-malonsäure-
dimethylester (61)

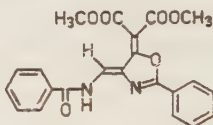


a) 0,848g (2 mmol) 56 werden in 50 ml abs. THF unter Erwärmen
gelöst. Nach dem Abkühlen gibt man 0,42g (2 mmol) N,N'-Dicyc-
lohexylcarbodiimid zu und rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur.
Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat
zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Essigester um-
kristallisiert. Das erste Kristallisat besteht meist aus farb-
losen Kristallen von N,N'-Dicyclohexylharnstoff und wird ver-
worfen. Die Kristallisation von 61 kann eventuell durch Zu-
gabe von Petroläther vervollständigt werden; Ausbeute 28%,
hellgelbe Kristalle, Schmp. 206-8°.

b) 0,848g (2 mmol) 56 werden in 20 ml Thionylchlorid 3 Stun-
den unter Rückfluß erhitzt, dann möglichst weitgehend einge-
dampft und der Rückstand aus Essigester, eventuell unter Zu-
satz von wenig Petroläther umkristallisiert; Ausbeute 37%,
gelbe Kristalle.

$C_{22}H_{18}N_2O_6$	Ber.: C 65,02 H 4,46 N 6,89 (406,40)
	Gef.: C 64,90 H 4,39 N 6,89 (406 ms)
UV:	225, 270 (Schulter), <u>382</u> nm
IR:	3070, 2940, 1730-50, 1670, 1610, 1595, 1550 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	δ 11,10 (s, 1H, D_2O); 8,0-8,17 (m, 2H); 7,06-7,6 (m, 8H); 6,28 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,42 (s, 3H).

40. (4-Benzamidomethylen-4,5-dihydro-2-phenyl-1,3-oxazol-5-yliden)-malonsäuredimethylester (62)



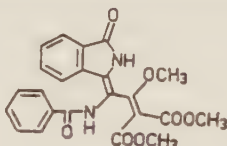
a) Herstellung entsprechend 61, Vorschrift 39a aus 0,424g (1 mmol) 59 und 0,21g (1 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid. Ausbeute 19%, gelbliche Kristalle, Schmp. 182-4° (aus Essigester/Petroläther).

b) 0,848g (2 mmol) 56 werden in 20 ml Acetanhydrid 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand nach Reinigung mit Aktivkohle durch vorsichtige fraktionierte Kristallisation aus Essigester/Petroläther 62 isoliert; Ausbeute 21%.

$C_{22}H_{18}N_2O_6$	Ber.: C 65,02 H 4,46 N 6,89 (406,40)
	Gef.: C 64,94 H 4,37 N 6,82 (406 ms)
UV:	220, <u>355</u> nm
IR:	3360, 1790, 1745, 1710, 1640, 1600, 1590, 1520 cm^{-1}

NMR (CDCl₃): δ 11,10 (d, 1H, J = 11Hz, D₂O); 8,32 (d, 1H, J = 11Hz); 7,47-8,10 (m, 10H); 3,78 (s, 6H).

41. 3-(1,3-Dihydro-3-oxo-isoindol-1-yliden)-3-benzamido-2-methoxy-1-propen-1,1-dicarbonsäuredimethylester (66)



0,877g (2 mmol) 57 werden in 20 ml Thionylchlorid 5 Stunden unter Rückfluß gekocht, das Gemisch dann eingedampft und der Rückstand aus Aceton/Petroläther umkristallisiert. (Die dabei eventuell noch auftretenden Verunreinigungen können durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Laufmittel 3 entfernt werden); Ausbeute 12%, gelbes Pulver, Schmp. 221-3° (aus Aceton/Petroläther).

C₂₃H₂₀N₂O₇ Ber.: C 63,30 H 4,62 N 6,42 (436,43)
Gef.: C 63,37 H 4,56 N 6,40 (436 ms)

UV: 225, 242, 370 nm

IR: 3260, 2940, 1780, 1740, 1675, 1600, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 11,53 (breites s, 2H, D₂O); 8,40-8,58 (m, 2H); 8,00-8,17 (m, 2H); 7,40-7,67 (m, 5H); 4,10 (s, 3H); 3,67 (s, 6H).

42. 3-(1,3-Dihydro-3-oxo-isoindol-1-yliden)-3-benzamido-2-äthoxy-1-propen-1,1-dicarbonsäuredimethylester (67)

Herstellung entsprechend 66 aus 0,91g (2 mmol) 58. Der Abdampfrückstand wird aus Essigester/Petroläther umkristallisiert; Ausbeute 15%, gelbes Pulver, Schmp. 216-8°.

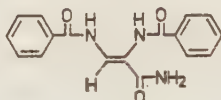
$C_{24}H_{22}N_2O_7$ Ber.: C 64,00 H 4,92 N 6,22 (450,45)
 Gef.: C 64,13 H 4,78 N 6,30 (450 ms)

UV: 222, 240, 370 nm

IR: 3250, 1780, 1740, 1670, 1600, 1530, 1510 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 11,50 (breites s, 2H, D_2O); 8,33-8,50 (m, 2H);
 8,0-8,17 (m, 2H); 7,37-7,67 (m, 5H); 4,21 (q, 2H);
 3,63 (s, 6H); 1,50 (t, 3H).

43. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäureamid (68)



a) 0,88g (3 mmol) 27 oder 28 werden in 50 ml Dioxan 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei man einen schwachen Strom von NH_3 -Gas durch das Reaktionsgemisch leitet. Der Abdampfrückstand wird aus Dioxan/Methanol (etwa 1:4) umkristallisiert; Ausbeute 43%, leicht hellgelbe Kristalle, Schmp. $214-8^\circ$ (Zers.).

b) Dampft man die Essigester/Methanol-Mutterlauge ein, die beim Umkristallisieren von 78 anfällt, und kristallisiert den Rückstand aus Dioxan/Methanol wie bei a) um, erhält man 68 in 19%iger Ausbeute.

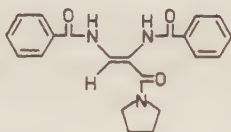
$C_{17}H_{15}N_3O_3$ Ber.: C 66,01 H 4,89 N 13,58 (309,33)
 Gef.: C 65,90 H 4,94 N 13,51 (309 ms)

UV: 230, 281, 317 nm

IR: 3370, 3280, 3190, 1680, 1650, 1600, 1585,
 1520 cm^{-1}

NMR ($DMSO-D_6$): δ 10,19 (d, 1H, $J = 11Hz, D_2O$); 9,31 (s, 1H, D_2O);
 7,53-8,15 (m, 11H); 7,28 (breites s, 2H, D_2O);
 Vinylproton nach D_2O -Austausch: 7,80.

44. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäurepyrrolidid (69)



0,88g (3 mmol) 27 oder 28 werden zusammen mit 0,235g (3,3 mmol) Pyrrolidin in 20 ml Dioxan 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Abdampfrückstand wird aus Essigester, evtl. unter Zusatz von Petroläther, umkristallisiert; Ausbeute 51%, schwach bräunliches Pulver, Schmp. 194-6° (Zers.).

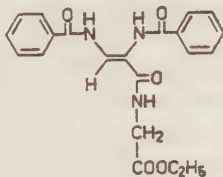
$C_{21}H_{21}N_3O_3$ Ber.: C 69,40 H 5,83 N 11,56 (363,42)
Gef.: C 69,18 H 5,72 N 11,72 (363 ms)

UV: 230, 305 nm

IR: 3380, 1695, 1670, 1620, 1590, 1525 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,16 (s, 1H, D_2O); 9,94 (d, 1H, $J = 11Hz, D_2O$);
7,45-8,05 (m, 10H); 7,10 (d, 1H, $J = 11Hz$);
3,43 (m, 4H); 1,08 (m, 4H).

45. Z-2,3-Dibenzamidoacrylsäure-(N-äthoxycarbonyl-methyl)-amid (70)



a) 0,67g (2 mmol) 13 werden mit 0,56g (4 mmol) Glycinäthylesterhydrochlorid in 20 ml Pyridin 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der zähflüssige Abdampfrückstand wird aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute 35%, farblose, elektrostatische

Kristalle, Schmp. 225-8°.

b) 0,67g (2 mmol) 13 werden mit 0,412g (4 mmol) frisch destilliertem Glycinester in 20 ml abs. Dioxan 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Abdampfrückstand wird aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute 24%.

c) 0,88g (3 mmol) 27 oder 28 werden entsprechend a) mit 0,9g (6 mmol) Glycinäthylesterhydrochlorid umgesetzt; Ausbeute 31%.

d) 0,88g (3 mmol) 27 oder 28 werden mit 0,62g (6 mmol) Glycinester entsprechend b) umgesetzt. Aus Äthanol erhält man als erstes Kristallinat 72 in 18%iger Ausbeute.

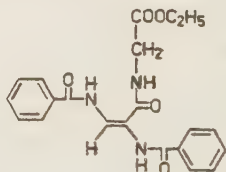
$C_{21}H_{21}N_3O_5$ Ber.: C 63,79 H 5,35 N 10,63 (395,42)
Gef.: C 63,49 H 5,35 N 10,52 (395 ms)

UV: 227, 318 nm

IR: 3310, 1740, 1650, 1610, 1580, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 12,28 (d, 1H, J=11 Hz, D_2O); 9,67 (s, 1H, D_2O);
8,38 (t, 1H, J=6 Hz, D_2O); 7,47-8,13 (m, 11H);
Vinylproton (nach D_2O) etwa 7,6; 4,13 (q, 2H);
3,93 (d, 2H, J=6 Hz); 1,20 (t, 3H).

46. E-2,3-Dibenzamidoacrylsäure-(N-äthoxycarbonyl-methyl)-amid (71)



a) Bei der Synthese von 70 (nach Vorschrift 45d) kann 71 aus Äthanol als zweites Kristallinat isoliert werden; Ausbeute

32%, farblose oder schwach hellgelbe Kristalle, Schmp. 158-60°.

b) 71 kann auch aus den übrigen Ansätzen zur Synthese von 70 als nachfolgendes Kristallisat in folgenden Ausbeuten isoliert werden: nach Vorschrift 45a) 2-4%; nach Vorschrift 45b) 3-6%; nach Vorschrift 45c) 9-12%.

$C_{21}H_{21}N_3O_5$ Ber.: C 63,79 H 5,35 N 10,63 (395,42)

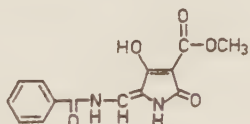
Gef.: C 63,56 H 5,39 N 10,68 (395 ms)

UV: 232, 317 nm

IR: 3290, 1755, 1690, 1650, 1605, 1580, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,20 (d, 1H, J=11 Hz, D_2O); 9,52 (s, 1H, D_2O);
8,28 (t, 1H, J=6 Hz, D_2O); 7,47-8,14 (m, 11H);
Vinylproton (nach D_2O -Austausch): 7,87;
4,13 (q, 2H); 3,93 (d, 2H, J=6 Hz); 1,20 (t, 3H).

47. 5-Benzamidomethylen-4-hydroxi-2-oxo-3-pyrrolin-
3-carbonsäuremethylester (72)



Zu einer Lösung von 0,156g (4 mmol) Kalium in 40 ml tert. Butanol gibt man 0,528g (4 mmol) Malonsäuredimethylester und rührt bis zur vollständigen Salzbildung. Nachdem unter kräftigem Rühren 1,17g (4 mmol) 27 oder 28 zugegeben wurden, erhitzt man zwei Stunden unter Rückfluß, saugt den Niederschlag noch heiß ab und wäscht mit Äther nach. Aus der wäßrigen, mit Aktivkohle gereinigten Lösung dieses Niederschlags fällt beim Ansäuern mit 3N-HCl ein tiefrotes Rohprodukt aus, das nach dem Trocknen 2 Stunden in siedendem Methanol erhitzt wird. Dabei erhält man einen gelblichen, schwerlöslichen Niederschlag,

bei dem es sich meist um reines 72 handelt. Andernfalls ist weiteres Erhitzen in Methanol notwendig. Ausbeute 14%, gelbliches Pulver, Zers. ca. 300°, dunkelbraune FeCl₃-Reaktion.

C₁₄H₁₂N₂O₅ Ber.: C 58,34 H 4,19 N 9,72 (288,26)
Gef.: C 57,59 H 4,20 N 9,78 (288 ms)

UV: 230, 325 nm

IR: 3370, 3290, 3200-2700, 3040, 2870, 1745,
1700, 1675, 1655, 1600, 1575, 1540 cm⁻¹

NMR (DMSO-D₆): δ 10,07 (d, 1H, J=11 Hz, D₂O); 9,43 (s, 1H, D₂O)
7,72-8,27 (m, 10H); 7,48 (d, 1H, J=11 Hz);
3,78 (s, 3H).

48. 5-Benzamidomethylen-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-
3-carbonsäuremethylester (73)

72 wird in ätherischer Diazomethanolösung unter Zusatz von etwa 20% Methanol bis zur Beendigung der Gasentwicklung gerührt. Der Abdampfrückstand wird aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute 62%, gelbes Pulver, Schmp. 245-8° (Zers.).

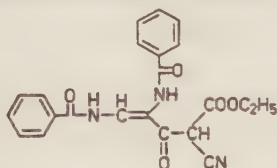
C₁₅H₁₄N₂O₅ Ber.: C 59,60 H 4,67 N 9,27 (302,29)
Gef.: C 59,09 H 4,83 N 9,31 (302 ms)

UV: 215, 335 nm

IR: 3240, 1715, 1700, 1660, 1625, 1585, 1540 cm⁻¹

NMR (DMSO-D₆): δ 9,92 (breites s, 2H, D₂O); 7,60-8,13 (m, 10H);
7,17 (s, 1H); 4,10 (s, 3H); 3,80 (s, 3H).

49. 1-Cyano-3,4-dibenzamido-2-hydroxi-1,3-butadien-
1-carbonsäureäthylester (74)
(1-Cyano-3,4-dibenzamido-2-oxo-3-buten-
1-carbonsäureäthylester)



Herstellung entsprechend 72 aus 0,452g (4 mmol) Cyanessigester und 1,17g (4 mmol) 27 oder 28. Das nach dem Ansäuern der wäßrigen Lösung erhaltene rote Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute 18%, farblose Kristalle, Schmp. 203-4° (Zers.), braune FeCl₃-Reaktion.

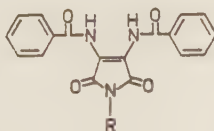
C₂₂H₁₉N₃O₅ Ber.: C 65,18 H 4,72 N 10,36 (405,42)
 Gef.: C 64,83 H 4,61 N 10,43 (405 ms)

UV: 223, 260 (Schulter), 338 nm

IR: 3280, 2220, 1715, 1665, 1635, 1580, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-D₆): δ 10,67 (d, 1H, D₂O); 9,85 (s, 1H, D₂O);
 7,53-8,12 (m, 11H); Vinylproton (nach D₂O-
 Austausch): 8,03; 4,33 (q, 2H); 1,48 (t, 3H).

50. 1-Benzyl-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (76)



76 - 81

a) 1,0g (3 mmol) 13 werden in 30 ml Essigsäure mit 0,43g (4 mmol) Benzylamin 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, das

Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute 49%, gelbliche Kristalle, Schmp. 210-3° (Zers.).

b) 76 kann als Nebenprodukt bei der Synthese von 43 aus den gesammelten und eingedampften Essigsäurefiltraten isoliert werden. Ausbeute 10%.

$C_2H_4N_3O_4$ Ber.: C 70,58 H 4,50 N 9,88 (425,45)
Gef.: C 70,25 H 4,46 N 9,75 (425 ms)

UV: 227, 245 (Schulter), 367 nm

IR: 3380, 3260, 1780, 1715, 1675, 1600, 1590,
1535 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 8,88 (s, 2H, D_2O); 7,32-8,02 (m, 15H);
4,73 (s, 2H).

51. 3,4-Dibenzamido-1-methyl-3-pyrrolin-2,5-dion (77)

a) Herstellung aus 1,0g (3 mmol) 13 und überschüssiger 35%iger wäßriger Methylaminlösung entsprechend 76. Ausbeute 38%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 269-73° (aus Methanol/Dioxan 1:1).

b) 77 kann als Nebenprodukt bei der Synthese von 41 aus den gesammelten und eingedampften Essigsäurefiltraten isoliert werden; Ausbeute 4%.

$C_{14}H_{15}N_3O_4$ Ber.: C 65,32 H 4,33 N 12,03 (349,35)
Gef.: C 65,15 H 4,38 N 12,03 (349 ms)

UV: 245, 317 nm

IR: 3230, 3180, 1790, 1715, 1660, 1605, 1580,
1550, 1525 cm^{-1}

NMR ($DMSO-D_6$): δ 10,47 (s, 2H, D_2O); 7,43-8,00 (m, 10H);
3,00 (s, 3H).

52. 3,4-Dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (78)

a) Herstellung entsprechend 76 aus 1,0g (3 mmol) 13 und überschüssigem Ammoniumacetat. Reaktionsdauer 3 Stunden; Ausbeute 32%, hellgelbe Nadeln, Schmp. 298° (Zers.), (aus Essigester/Methanol 3:2).

b) 78 kann auch bei der Synthese von 40 aus den gesammelten und eingedampften Essigsäurefiltraten isoliert werden; Ausbeute 1-2%.

C₁₈H₁₃N₃O₄ Ber.: C 64,48 H 3,91 N 12,53 (335,32)

Gef.: C 64,34 H 3,91 N 12,50 (335 ms)

UV: 224, 350 nm

IR: 3230, 3170, 1785, 1720, 1660, 1605, 1580,
1545, 1525 cm⁻¹

NMR (DMSO-D₆): δ 10,45 (breites s, 3H, D₂O); 7,48-7,98 (m, 10H).

53. 3,4-Dibenzamido-1-hydroxi-3-pyrrolin-2,5-dion (79)

1,0g (3 mmol) 13 werden in 30 ml Pyridin mit 0,42g (6 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der Abdampfdruckstand wird aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute 41%, gelbe Kristalle, Schmp. 243-5° (Zers.).

C₁₈H₁₃N₃O₅ Ber.: C 61,54 H 3,73 N 11,96 (351,32)

Gef.: C 61,33 H 3,88 N 12,02 (351 ms)

UV: 225, 250 (Schulter), 365 nm

IR: 3320, 3230, 1805, 1725, 1665, 1605, 1585,
1550, 1525 cm⁻¹

NMR (DMSO-D₆): δ 10,58 (s, 2H, D₂O); 7,43-8,0 (m, 10H).

54. 1-Benzyl-3,4-dibenzamido-3-pyrrolidin-2,5-dion (80)

Herstellung entsprechend 79 aus 1,0g (3 mmol) 13 und 0,87g (6 mmol) O-Benzylhydroxylaminhydrochlorid. Ausbeute 62%, gelbe Kristalle, Schmp. 216-8° (aus Essigester).

$C_{25}H_{19}N_3O_5$ Ber.: C 68,02 H 4,34 N 9,52 (441,45)
Gef.: C 67,84 H 4,42 N 9,57 (441 ms)

UV: 227, 245 (Schulter), 363 nm

IR: 3320, 3230, 3180, 1800, 1735, 1665, 1605, 1585, 1550, 1525 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 8,90 (s, 2H, D_2O); 7,28-8,02 (m, 15H); 5,20 (s, 2H).

55. 1-Äthyl-3,4-dibenzamido-3-pyrrolidin-2,5-dion (81)

a) Herstellung aus 1g (3 mmol) 13 und überschüssiger 70%iger wäßriger Äthylaminlösung entsprechend 76. Ausbeute 59%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 249-53° (aus Essigester/Methanol 3:2).

b) 81 kann auch bei der Synthese von 42 aus den gesammelten und eingedampften Essigsäurefiltraten isoliert werden. Ausbeute 2-3%.

$C_{20}H_{17}N_3O_4$ Ber.: C 66,11 H 4,71 N 11,56 (363,37)
Gef.: C 65,93 H 4,76 N 11,49 (363 ms)

UV: 245, 230 (Schulter), 365 nm

IR: 3310, 3240, 1775, 1720, 1660, 1605, 1580, 1530, 1510 cm^{-1}

NMR ($DMSO-d_6$): δ 10,37 (s, 2H, D_2O); 7,42-7,98 (m, 10H); 3,48 (q, 2H); 1,08 (t, 3H).

56. 3,4-Dibenzamido-1-methoxy-3-pyrrolin-2,5-dion (82)

79 wird in ätherischer Diazomethanlösung unter Zusatz von etwa 20% Methanol bis zur Beendigung der Gasentwicklung gerührt. Der Abdampfrückstand wird aus Essigester/Petroläther umkristallisiert; Ausbeute 42%, gelbes Pulver, Schmp. 238-40° (Zers.).

C₁₉H₁₅N₃O₅ Ber.: C 62,46 H 4,14 N 11,50 (365,35)

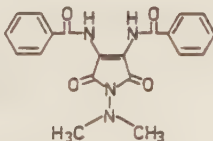
Gef.: C 62,29 H 4,24 N 11,56 (365 ms)

UV: 227, 248 (Schulter), 363 nm

IR: 3230, 1800, 1740, 1665, 1600, 1585, 1530 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 8,75 (s, 2H, D₂O); 7,46-8,06 (m, 10H);
4,06 (s, 3H).

57. 1-Dimethylamino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (83)



1,0g (3 mmol) 13 werden in 30 ml Essigsäure mit 0,36g (6 mmol) N,N-Dimethylhydrazin 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Abdampfrückstand wird aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute 46%, gelbe Kristalle, Schmp. 237-40° (Zers.).

C₂₀H₁₈N₄O₄ Ber.: C 63,48 H 4,79 N 14,81 (378,39)

Gef.: C 63,29 H 4,62 N 14,72

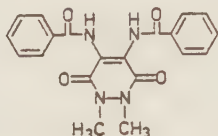
UV: 225, 362 nm

IR: 3240, 1785, 1720, 1660, 1600, 1580, 1540,
1520 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 8,73 (s, 2H, D₂O); 7,5-8,03 (m, 10H);
2,97 (s, 6H).

MS: nicht meßbar (Substanz zersetzt sich im Massenspektrographen schon bei 100°C).

58. 4,5-Dibenzamido-1,2-dimethyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (84)



1,0g (3 mmol) 13 werden mit 0,58g (6 mmol) N,N'-Dimethylhydrazinhydrochlorid in 30 ml Pyridin 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Den Abdampfrückstand kristallisiert man aus Essigester um; Ausbeute 54%, farblose Kristalle, Schmp. 208-10°.

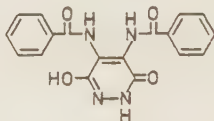
C₂₀H₁₈N₄O₄ Ber.: C 63,48 H 4,79 N 14,81 (378,39)
Gef.: C 62,70 H 4,68 N 14,83 (378 ms)

UV: 220, 306 nm

IR: 3590, 3350, 1675, 1625, 1605, 1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 9,30 (s, 2H, D₂O); 7,42-8,03 (m, 10H); 3,67 (s, 6H).

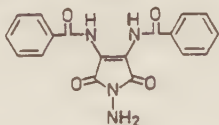
59. 4,5-Dibenzamido-2,3-dihydro-6-hydroxi-3-pyridazin (85)



Man erhitzt 1,0g (3 mmol) 13 in Essigsäure mit überschüssigem 80%igem Hydrazinhydrat 2 Stunden unter Rückfluß. Der Abdampfrückstand wird aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute 51% farblose Kristalle, Schmp. 250-3°.

$C_{18}H_{14}N_4O_4$ Ber.: C 61,71 H 4,03 N 15,99 (350,34)
 Gef.: C 61,32 H 4,17 N 15,83 (350 ms)
 UV: 227 nm
 IR: 3390, 3260, 3200-2400, 1690, 1680, 1605,
 1575, 1500 cm^{-1}
 NMR (DMSO- D_6): δ 9,83 (breites s, 3H, D_2O); 7,52-8,05 (m, 10H).

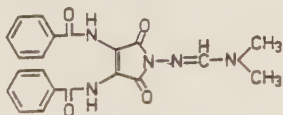
60. 1-Amino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (86)



1,0g (3 mmol) 13 werden in 50 ml Essigsäure mit überschüssigem 80%igem Hydrazinhydrat 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Essigsäure nachgewaschen und aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute 62%, gelbes Kristallpulver, Schmp. 268-70°.

$C_{18}H_{14}N_4O_4$ Ber.: C 61,71 H 4,03 N 15,99 (350,34)
 Gef.: C 61,48 H 4,08 N 15,93 (350 ms)
 UV: 225, 240 (Schulter), 355 nm
 IR: 3350, 3220, 1770, 1720, 1660, 1605, 1580,
 1545, 1535 cm^{-1}
 NMR (DMSO- D_6): δ 10,50 (s, 2H, D_2O); 7,47-8,0 (m, 10H);
 4,87 (s, 2H, D_2O).

61. 1-(Dimethylaminomethylen)-amino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (87)



0,7g (2 mmol) 86 werden mit 0,48g (4 mmol) N,N-Dimethylformamid dimethylacetal 3 Stunden in abs. Dioxan unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Der Abdampfrückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 59%, hellrote Kristalle, Schmp. 250-2°.

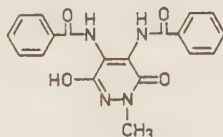
C₂₁H₁₉N₅O₄ Ber.: C 62,22 H 4,72 N 17,27 (405,41)
Gef.: C 62,08 H 4,69 N 17,37 (405 ms)

UV: 227, 380 nm

IR: 3220, 1785, 1720, 1690, 1655, 1630, 1600, 1580, 1530 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 8,80 (s, 2H, D₂O); 7,47-8,07 (m, 11H); 3,02 (s, 6H).

62. 4,5-Dibenzamido-2,3-dihydro-6-hydroxi-2-methyl-3-oxo-pyridazin (88)



Herstellung entsprechend 84 aus 1,0g (3 mmol) 13 und 0,28g (6 mmol) Methylhydrazin. Reaktionsdauer 30 Minuten; Ausbeute 46%, schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 190-2° (aus Äthanol).

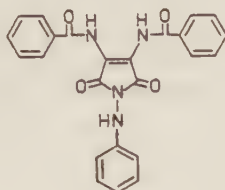
C₁₉H₁₆N₄O₄ Ber.: C 62,63 H 4,43 N 15,38 (364,37)
Gef.: C 62,33 H 4,51 N 15,53 (364 ms)

UV: 234, 298 (Schulter) nm

IR: 3340, 3300-2700, 1690, 1670, 1650, 1610, 1550, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-D₆): δ 9,93 (s, 2H, D₂O); 7,42-8,07 (m, 10H); 3,68 (s, 3H).

63. 1-Anilino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (89)



Herstellung entsprechend 83 aus 1,0g (3 mmol) 13 und 0,65g (6 mmol) Phenylhydrazin. Reaktionsdauer 1 Stunde; Ausbeute 77%, gelbe Kristalle, Schmp- 276-8° (Zers.) (aus Essigsäure).

$C_{24}H_{18}N_4O_4$ Ber.: C 67,60 H 4,25 N 13,14 (426,44)
Gef.: C 67,36 H 4,30 N 13,00 (426 ms)

UV: 228, 352 nm

IR: 3310, 1795, 1730, 1665, 1600, 1580, 1530,
1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,57 (s, 2H, D_2O); 8,52 (s, 1H, D_2O);
6,67-8,02 (m, 15H).

64. 1-(2,4-Dinitro)-anilino-3,4-dibenzamido-3-pyrrolin-2,5-dion (90)

1,0g (3 mmol) 13 und 1,19g (6 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin werden in 30 ml Essigsäure 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Essigsäure gewaschen und aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute 63%, gelbes Kristallpulver, Schmp. 306-9° (Zers.).

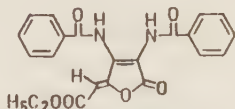
$C_{24}H_{16}N_6O_8$ Ber.: C 55,82 H 3,12 N 16,27 (516,44)
Gef.: C 55,83 H 3,17 N 16,17 (516 ms)

UV: 222, 315 nm

IR: 3350, 1800, 1740, 1680, 1650, 1620, 1600,
1585, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,77 (breites s, 3H, D_2O); 8,93 (d, 1H);
8,30-8,46 (q, 1H); 7,46-8,02 (m, 11H).

65. (3,4-Dibenzamido-2,5-dihydro-2-oxo-furan-5-yliden)-
essigsäureäthylester (96)



1,0g (3 mmol) 13 werden in 50 ml abs. Dioxan unter Erwärmen gelöst. Dann gibt man 2,1g (6 mmol) Äthoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran zu und erhitzt unter Stickstoffatmosphäre 2 Stunden zum kräftigen Sieden. Der Abdampfdruckstand wird aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute 36%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 177-9°.

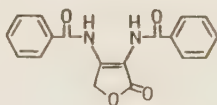
$C_{22}H_{18}N_2O_6$ Ber.: C 65,02 H 4,46 N 6,89 (406,40)
Gef.: C 65,03 H 4,38 N 6,83 (406 ms)

UV: 227, 272, 355 nm

IR: 3270, 1795, 1680, 1630, 1605, 1585, 1540 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 12,38 (s, 1H, D_2O); 9,20 (s, 1H, D_2O);
7,47-8,18 (m, 10H); 6,13 (s, 1H); 4,33 (q, 2H);
1,35 (t, 3H).

66. 3,4-Dibenzamido-2,5-dihydro-furan-2-on (97)



Zu einer Suspension von 1,13g (0,03 mol) $NaBH_4$ in 10 ml THF

gibt man unter Eiskühlung eine Lösung von 1,0g (3 mmol) 13 in 50 ml THF und rührt dann 12 Stunden bei Raumtemperatur.

Der Abdampfrückstand wird in Wasser suspendiert, mit 0,1N-HCl angesäuert, der verbleibende Niederschlag abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen, getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute 57%, farblose Kristalle, Schmp. 259-62° (Zers.).

$C_{18}H_{14}N_2O_4$ Ber.: C 67,08 H 4,38 N 8,69 (322,32)

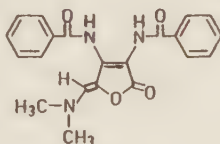
Gef.: C 67,26 H 4,39 N 8,77 (322 ms)

UV: 229, 275, 310 nm

IR: 3340, 3310, 1750, 1730, 1690, 1675, 1655,
1640, 1600, 1580, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- D_6): δ 10,45 (breites s, 2H, D_2O); 7,52-8,15 (m, 10H);
5,52 (s, 2H); Messung bei +90°C!

67. 3,4-Dibenzamido-2,5-dihydro-5-(N,N-dimethylamino-
methylen)-furan-2-on (98)



0,65g (2 mmol) 97 werden mit 0,48g (4 mmol) N,N-Dimethylformamidimethylacetal unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Stunden in trockenem Dioxan zum Sieden erhitzt. Der Abdampfrückstand wird nach Reinigung mit Aktivkohle aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute 17%, dunkelgelbe Kristalle, Schmp. 249-51°.

$C_{21}H_{19}N_3O_4$ Ber.: C 66,84 H 5,04 N 11,14 (377,40)

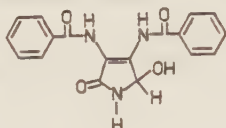
Gef.: C 66,62 H 4,95 N 11,24 (377 ms)

UV: 228, 297, 395 nm

IR: 3420, 3270, 1710, 1665, 1640, 1610, 1540 cm^{-1}

NMR (CDCl₃): δ 11,08 (s, 2H, D₂O); 7,42-8,23 (m, 10H);
6,93 (s, 1H); 3,23 (s, 6H).

68. 3,4-Dibenzamido-5-hydroxi-3-pyrrolin-2-on (99)



Herstellung entsprechend 97 aus 1,13g (0,03 mol) NaBH₄ und 1,0g (3 mmol) 78. Reaktionsdauer 24 Stunden bei Raumtemperatur; Ausbeute 42%, farblose Kristalle, Schmp. 219-222° (Zers.) (aus Methanol).

C₁₈H₁₅N₃O₄ Ber.: C 64,09 H 4,48 N 12,46 (337,34)
Gef.: C 64,30 H 4,35 N 12,31 (337 ms)

UV: 228, 276 (Schulter), 305 nm

IR: 3280 (breit), 1690, 1655, 1645, 1600,
1580, 1545 cm⁻¹

NMR (DMSO-D₆): δ 10,25 (breites s, 2H, D₂O); 8,53 (s, 1H, D₂O);
7,53-8,15 (m, 10H); 7,33 (q, 1H, nach D₂O-Austausch: s).

69. 3,4-Dibenzamido-5-hydroxi-1-phenyl-3-pyrrolin-2-on (100)

Herstellung entsprechend 97 aus 1,13g (0,03 mol) NaBH₄ und 1,23g (3 mmol) 50. Ausbeute 43%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 235-7° (aus Methanol).

C₂₄H₁₉N₃O₄ Ber.: C 69,72 H 4,63 N 10,16 (413,44)
Gef.: C 69,73 H 4,50 N 10,09 (413 ms)

UV: 228, 270, 335 nm

IR: 3400 (breit), 3350, 1730, 1695, 1660, 1640,
1600, 1580, 1540 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ 10,38 (breites s, 2H, D_2O); 7,25-8,13 (m, 15H);
6,77 (breites s, 1H, nach D_2O -Austausch: schar-
fes s).

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) L. Rügheimer, Chem. Ber. 21, 3321 (1888)
- 2) L. Rügheimer, Justus Liebigs Ann. Chem. 287, 50 (1895)
- 3) J.W. Cornforth in "The Chemistry of Penicillin",
Princeton University Press 1949, S. 688
- 4) J.W. Cornforth in Elderfield ed. "Heterocyclic Compounds"
Vol. V, Wiley and Sons, New York 1957
- 5) R. Filler in Kratizky ed. "Advances in Heterocyclic
Chemistry", Academic Press, New York 1965
- 6) K.K. Harigel, Dissertation Universität München, 1967
- 7) R. Anschütz und R. Böcker, Justus Liebigs Ann. Chem.
368, 53 (1909)
- 8) H. Kohl, S.V. Bhat, J.R. Patell, M. Ohno, K. Maeda und
H. Umzawa, J. Antibiot. 27, 897 (1974)
Ref.: C.A. 1975, 72902 m
- 9) K. Schabacher und A. Zeeck, Tetrahedron Lett. 1973, 2691
- 10) E. Clar und M. Zander, J. Chem. Soc. 1957, 4616
- 11) H.D. Becker, J. Org. Chem. 30, 982 (1965)
- 12) H. Beyer, C.F. Kröger, G. Berg, C. Bischoff und M. Zander
Chem. Ber. 89, 2230 (1956)
- 13) E.F. Pratt und S.P. Suskind J. Org. Chem. 28, 638 (1963)
- 14) Y. Ito, S. Fujii, T. Konoike und T. Saeguda, Synth. Comm.
6, 429 (1976)
- 15) L. Wilschowitz, Dissertation Technische Universität,
München 1973
- 16) U. Olthoff, R. Hüttenrauch und H. Bräuninger, Z. Chem.
10, 341 (1970)
- 17) C.J. Ireland, K. Jones, J.S. Pizey und S. Johnson,
Synth. Commun. 6, 185 (1976)
- 18) T. Higa und A.J. Krubsack, J. Org. Chem. 40, 3037 (1975)

- 19) L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Steinkopf-Verlag Darmstadt 1966
- 20) F. Micheel und B. Schleppinghoff, Chem. Ber. 88, 764 (1955)
- 21) R.N. Jones, C.L. Angell, T. Ito und R.D. Smith, Can.J. Chem. 37, 2007 (1959)
- 22) F. Eiden und B. Nagar, Naturwissenschaften 50, 403 (1963)
- 23) J.M. Farchy und J. Tafel, Chem. Ber. 26, 1986 (1893)
- 24) R. Kuhn und F. Zumstein, Chem. Ber. 58, 1429 (1925)
- 25) W. Wenner, J. Org. Chem. 13, 26 (1948)
- 26) H. McKennis und A.S. Yard, J. Org. Chem. 23, 980 (1958)
- 27) J. Tafel, Chem. Ber. 20, 244 (1887)
- 28) K. Toi, K.Mori und Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 33, 1529 (1960)
- 29) H. Friebolin, "NMR-Spektroskopie", Verlag Chemie, Weinheim 1974
H. Günther, "NMR-Spektroskopie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- 30) M.V. Gorkom und G.E. Hall, Q. Rev. Chem. Soc. 22, 2303 (1968)
- 31) J.Z. Siemion und K. Novak, Roczn. Chem. 35, 979 (1961)
- 32) J.Z. Siemion und K. Novak, ibid. 34, 1479 (1960)
- 33) K. Novak, J.Z. Siemion und H. Siemieniewski, ibid. 36, 557, (1962)
- 34) C.N.R. Rao, "Chemical Applications of Infrared spectroscopy", Academic Press, New York 1963
- 35) "The Aldrich Library of NMR Spectra, 7, 73B
- 36) H.D. Dakin und R. West, J. Biol. Chem. 78, 745 (1928)
- 37) J. Lepschy, G. Höfle, L. Wilschowitz und W. Steglich, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 1753
- 38) M. Ohoka, T. Kojitani, S. Yanagida, M. Okahara und S. Komori J. Org. Chem. 40, 3540 (1975)

- 39) R.Y. Ning, P.B. Madan, J.F. Blaunt und R.J. Fryer
J. Org. Chem. 41, 3407 (1976)
- 40) R.P. Gupta, J.S. Pizey und K. Symeonides, Tetrahedron
1976, 1917
- 41) J.S. Pizey und K. Symeonides, Phosphorus and Sulfur 1,
41 (1976)
- 42) G. Büchi und G. Lukas, J. Amer. Chem. Soc. 86, 5654 (1964)
- 43) F. Eiden und B. Nagar, Arch. Pharm. 297, 367 (1964)
- 44) K. Brocklehurst, H.S. Price und K. Williamson, Chem.
Comm. 1968, 884
- 45) G.R. Clemo und S.B. Grham, J. Chem. Soc. 1930, 213
- 46) K. Nozaki, J. Amer. Chem. Soc. 63, 2681 (1941)
- 47) M. Augustin und M. Köhler, Tetrahedron 32, 2141 (1976)
- 48) L. Pauling, "Die Natur der chemischen Bindung", Verlag
Chemie, Weinheim 1968
- 49) A.P. Morgenstern, C. Schutij und W.Th. Nauta, J. Chem.
Soc. Chem. Comm. 1969, 321
- 50) R. Glaser und M. Twaik, Tetrahedron Lett. 1976, 1219
- 51) K. Brocklehurst, R.P. Bywater, R.A. Palmer und R. Patrick,
J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1971, 632
- 52) A. Srinivasan, K.D. Richarda und R.K. Olsen,
Tetrahedron Lett. 1976, 891
- 53) C. Pascual, J. Meier und W. Simon, Helv. Chim. Acta
49, 164 (1966)
- 54) U.E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon
und S. Sternhell, Tetrahedron 1969, 691
- 55) U.E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon
und S. Sternhell, Tetrahedron 1969, 2023
- 56) Y.S. Rao und R. Filler J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1976 471
- 57) G.V. Boyd, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1968, 1410
- 58) C.W. Smith und R.S. Rasmussen, J. Amer. Chem. Soc. 71,
1080 (1949)

- 59) H.E. Carter und J.W. Hinman, J. Biol. Chem. 178, 403 (1949)
- 60) Y.S. Rao und R. Filler, Synthesis 1975, 749
- 61) H. Burghard, Dissertation Universität München, 1972
- 62) B. Nagar, Dissertation Universität Marburg, 1963
- 63) W. Steglich, Fortschritte d. chem. Forschung 12, 77 (1969)
- 64) H.W. Moore und H.R. Shelder, J. Org. Chem. 32, 3603 (1967)
- 65) L. und V. Arsenijevic, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 4943
- 66) L.R. Caswell, D.C. Yung, H.G. Reid, C.J. Linn, C.E. Ryan und C.A. Davidson, J. Heterocyclic Chem. 7, 1205 (1970)
- 67) E.J. Moriconi und F.J. Creggan, J. Org. Chem. 31, 2090 (1966)
- 68) R.H. Mazur und G. Plume in L.F. Fieser und M. Fieser "Reagents for Organic Synthesis" I S. 86, J. Wiley and Sons, New York 1967
- 69) H. Rubinstein, J.E. Sharbek und H. Feuer, J. Org. Chem. 36, 3372 (1971)
- 70) M. Parnarouskis und H. Rubinstein, J. Heterocycl. Chem. 13, 423 (1976)
- 71) H. Feuer und H. Rubinstein, J. Amer. Chem. Soc. 80, 5873 (1958)
- 72) K. Eichenberger, A. Staehelin und J. Druey, Helv. Chim. Acta 37, 837 (1954)
- 73) J. Druey, Kd. Meier und K. Eichenberger, Helv. Chim. Acta 37, 121 (1954)
- 74) H. Feuer, J. Asunkis, J. Org. Chem. 27, 4684 (1962)
- 75) H. Feuer und R. Harmetz, J. Amer. Chem. Soc. 80, 5877 (1958) und dort zitierte Literatur 1, 3 und 7
- 76) D.H. Williams und I. Fleming "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971
- 77) L.B. Piotrovskii, N.J. Kudryashova, N.V. Khromov-Borisov und V.M. Adanin, Zh. Org. Khim. 11, 793 (1975)

- 78) H. Schubert, S. Hoffmann, G. Lehmann, I. Barthold,
H. Meichsner H.E. Polster, Z. Chem. 15, 481 (1975)
- 79) G. Kohn, Chem. Ber. 24, 3854 (1891)
- 80) S. Gabriel und G. Kohn, ibid. 24, 3228 (1891)
- 81) A.P. Gara, R.A. Massy-Westrop und G.D. Reynolds,
Tetrahedron Lett. 1969, 4171
- 82) C.F. Ingham, R.A. Massy-Westrop und G.D. Reynolds,
Aust. J. Chem. 27, 1477 (1974)
- 83) M. Haas, Dissertation Universität München, 1974
- 84) M. Jungkenn, Dissertation Universität München, 1973
- 85) D.M. Bailey und R.E. Johnson, J. Org. Chem. 35, 3574 (1970)
- 86) H.C. Brown und B.C.S. Rao, J. Amer. Chem. Soc. 78, 2582
(1956)
- 87) S.S. Pizey, "Synthetic Reagents" Vol. I, Ellis Horwood
Limited, Chichester 1974
- 88) E. Schenker in "Neuere Methoden der präparativen organi-
schen Chemie IV", W. Foerst (Hrsg.), Verlag Chemie, Wein-
heim, 1966
- 89) T. Wakabayashi und M. Saito, Tetrahedron Lett. 1977, 93

Lebenslauf

Helmut Erhardt geboren am 16.11.1946 in Ellwangen/
Jagst als Sohn des Oberamtsrichters
Anton Erhardt und seiner Ehefrau
Josefine, geb. Hartmann

Schulbildung: April 1953 - April 1957 Volksschule
in Aalen/Würt.
April 1957 - März 1966 Schubart-
Gymnasium Aalen

Reifeprüfung März 1966 in Aalen

Studium der Medizin: Sommersemester 1966 an der Eberhard-
Karls-Universität Tübingen

Praktikantenzeit Oktober 1966 - September 1968
in der Apotheke Plüderhausen (Rems-
tal), Apotheker Joseph Nickel

Pharmazeutisches
Vorexamen: 13. September 1968 in Stuttgart

Studium der Pharmazie: SS 68 - WS 71/72 an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Pharmazeutische
Prüfung: 28.4.1972 in München

Promotion seit Oktober 1972 unter Anleitung
von Prof. Dr. H.-D. Stachel

Verwalter einer wiss.
Assistentenstelle: seit November 1973

